

Łódź, 12 października 2015 r.

Recenzja pracy 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”.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. med. Hanny Koseła-Paterczyk jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaków tkanek miękkich kończyn i tułowia. Mięskiaki tkanek miękkich stanowią względnie rzadką i bardzo zróżnicowaną pod względem klinicznym i histopatologicznym grupę nowotworów złośliwych. Nowotwory te cechuje złe rokowanie, wynikające bądź ze znacznego zaawansowania miejscowego w momencie podejmowania leczenia, bądź z agresywnego przebiegu klinicznego. Podstawową metodą leczenia mięsaków tkanek miękkich jest doszczętny w ocenie mikroskopowej zabieg chirurgiczny. W większości przypadków leczenie operacyjne jest kojarzone z radioterapią w celu zwiększenia szansy miejscowego wyleczenia. Klasycznie frakcjonowana radioterapia może być stosowana przed operacją lub po zabiegu chirurgicznym. Obydwie strategie mają swoje zalety i ograniczenia ale łączy je konieczność prowadzenia leczenia przez szereg tygodni. Doktorantka podjęła się oceny wartości przedoperacyjnej radioterapii hipofrakcjonowanej, prowadzonej przez pięć kolejnych dni z natychmiastową, następową operacją. Takie podejście jest taktyką tradycyjnie stosowaną w Centrum Onkologii w Warszawie i na swój sposób jest autorskim opracowaniem tego ośrodka. Hipofrakcjonowana radioterapia przedoperacyjna pozwala skrócić całkowity czas leczenia onkologicznego, jest wygodna dla pacjenta i stanowi racjonalne rozwiązanie organizacyjne dla zakładu radioterapii. Postęp w zakresie techniki napromieniania, zwiększenie precyzji planowania i wprowadzenie dynamicznej techniki modulacji intensywności dawki (IMRT) pozwala potencjalnie zwiększyć miejscową wyleczalność i zmniejszyć ryzyko wystąpienia wczesnej i późnej reakcji popromiennej. Doświadczenie światowych ośrodków w zakresie stosowania radioterapii hipofrakcjonowanej w mięśniakach tkanek miękkich jest bardzo ograniczone. Z powyższych względów temat podjęty przez Doktorantkę jest oryginalnym, innowacyjnym zagadnieniem badawczym oraz ma istotny walor kliniczny i naukowy.

Przedstawiona do oceny praca lek. med. Hanny Koseła-Paterczyk ma typową konstrukcję, liczy 88 stron, zawiera 17 tabel, 22 ryciny, 12 pozycji piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim oraz wykaz stosowanych skrótów.

We Wstępie Doktorantka przedstawia epidemiologię, czynniki prognostyczne, diagnostykę oraz zasady leczenia chorych z rozpoznaniem mięsaków tkanek miękkich. Wyczerpująco przedstawione są metody leczenia operacyjnego, chemioterapii oraz różnych metod i strategii radioterapii. Osobny podrozdział jest poświęcony zastosowaniu hipofrakcjonowanej radioterapii. Dr Koseła-Paterczyk wyczerpująco przedstawia kliniczne i radiobiologiczne podstawy stosowania leczenia napromienianiem w mięsakach tkanek miękkich, oraz zalety i ograniczenia stosowania przedoperacyjnej i pooperacyjnej radioterapii.

Lektura tej części rozprawy wskazuje jednoznacznie, że Doktorantka posiada dogłębną i aktualną wiedzę na temat skojarzonego leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich, ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii. Interesujący i zwarty tekst Wstępu jest logicznym wprowadzeniem do zasadniczej treści rozprawy.

W kolejnym rozdziale Doktorantka określa cele pracy, którymi było:

1. Analiza wyników leczenia chorych na miejscowo zaawansowane mięsaki tkanek miękkich z zastosowaniem hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej w aspekcie przeżyć wolnych od wznowy miejscowej, przeżyć wolnych od nawrotu odległego choroby i przeżyć całkowitych
2. Wyodrębnienie prognostycznych czynników kliniczno-patologicznych wpływających na przeżycia
3. Analiza bezpieczeństwa stosowania hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej w aspekcie wczesnych i późnych powikłań popromiennych
4. Perspektywiczne określenie roli hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej w skojarzonym leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich

W rozdziale Pacjenci i metodyka badań Doktorantka przedstawiła metodykę i materiał kliniczny. Na podkreślenie zasługuje fakt, że poddana analizie grupa 272 chorych na mięsaki tkanek miękkich poddanych hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej jest najbardziej liczebna w dostępnej literaturze światowej. Dr Koseła-Paterczyk opisuje zasady kwalifikacji chorych, techniczne i fizyczne aspekty radioterapii, oraz zasady leczenia

operacyjnego. U pacjentów zastosowano schemat napromieniania polegający na podaniu w ciągu kolejnych 5 dni dawek frakcyjnych po 5 Gy do dawki całkowitej 25 Gy. Dodatkowo, z powodu niedoszczętej resekcji, pooperacyjną radioterapię zastosowano u 7,7% chorych. U większości (64,6%) chorych stwierdzono wysoki stopień złośliwości histologicznej (G3). U blisko połowy (46,4%) pacjentów średnica napromienianego guza pierwotnego wynosiła co najmniej 10 cm. Większość (61,4%) chorych miała wykonaną resekcję guza pierwotnego, ale w 32% przypadków zabieg operacyjny dotyczył resekcji wznowy miejscowej. Jedynie u 22,4% chorych prowadzono okołoperacyjną chemioterapię. Do oceny nasilenia wczesnej i późnej reakcji popromiennej zastosowano skalę EORTC/RTOG, a do oceny przetrwałych obrzęków użyto skali Sterna. Zastosowana metodyka analizy danych nie budzi zastrzeżeń. Do analizy materiału zastosowano adekwatne, nowoczesne narzędzia statystyczne.

W następnym rozdziale Doktorantka przedstawiła uzyskane wyniki. Analiza wieloczynnikowa przeżyć wolnych od nawrotu miejscowego choroby wykazała negatywną korelację wyników z takimi parametrami jak: płeć męska, margines resekcji R1, rozmiar guza >10 cm, wysoki stopień złośliwości histologicznej i stan po wcześniejszym zabiegu operacyjnym wykonanym poza Centrum Onkologii w Warszawie. Analiza wieloczynnikowa przeżyć wolnych od nawrotu odległego choroby wykazała negatywną korelację wyników z takimi parametrami jak: wystąpienie wznowy miejscowej choroby po leczeniu w Centrum Onkologii w Warszawie, wysoki stopień złośliwości histologicznej (G3), wielkość guza >10 cm. oraz rozpoznanie histopatologiczne źle rokujących podtypów takich jak np. *malignant peripheral nerve sheath tumor*. Analiza wieloczynnikowa przeżyć ogólnych wykazała negatywną korelację wyników z takimi parametrami jak: starszy wiek niż 60 lat w momencie rozpoznania, średnica guza >10 cm., wysoki stopień złośliwości histologicznej i wystąpienie wznowy miejscowej po leczeniu w Centrum Onkologii w Warszawie. Analiza wczesnej toksyczności leczenia napromienianiem wykazała, że najczęściej występującym powikłaniem było przedłużone gojenie rany (16,5%), rzadziej stan zapalny wymagający doustnej antybiotykoterapii i rozejście się rany (odpowiednio po 11,8%). Toksyczność późna wystąpiła w sumie u 12,4% chorych nieotrzymujących pooperacyjnej radioterapii. Najczęstszym powikłaniem w tej kategorii był przedłużający się obrzęk (9,2% chorych). Późne powikłania radioterapii występowały istotnie częściej u chorych poddanych dodatkowo pooperacyjnej radioterapii (42,9%). Generalnie częstość występowania wczesnej i późnej toksyczności napromieniania utrzymywała się na poziomie opisywanym w przypadku stosowania klasycznie frakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej. Uzyskane wyniki zostały przedstawione przy pomocy czytelnych wykresów i tabel.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka dokonała krytycznej oceny uzyskanych wyników w odniesieniu do reprezentatywnych danych literaturowych. W ich analizie wykazała się szeroką wiedzą w zakresie radiobiologii mięsaków tkanek miękkich, oraz skojarzonego leczenia tych nowotworów. Szczególnie wartościowa poznawczo jest analiza zalet i ograniczeń przedoperacyjnej i pooperacyjnej radioterapii mięsaków tkanek miękkich. Doktorantka wykazała się dogłębną i aktualną wiedzą w tym zakresie. Odniesienie uzyskanych wyników leczenia do referencyjnych danych literaturowych wskazuje na porównywalne osiągnięcia w zakresie przeżyć bez miejscowej wznowy i przeżyć całkowitych, pomimo wyższego odsetka chorych z wysokim stopniem złośliwości w materiale własnym. W podsumowaniu swoich badań, Doktorantka sformułowała wnioski, z których wynika, że hipofrakcjonowana radioterapia przedoperacyjna chorych na mięsaki tkanek miękkich jest skuteczną i bezpieczną strategią terapeutyczną, mającą uzasadnienie w radiobiologicznej charakterystyce niektórych podtypów tych nowotworów (np. *myxoid liposarcoma*). Dr Koseła-Paterczyk wykazała, że pomimo stosowania wysokich dawek frakcyjnych przedoperacyjna radioterapia mięsaków tkanek miękkich nie skutkuje zwiększonym ryzykiem późnych zmian popromiennych. W podsumowaniu przeprowadzonych badań, Doktorantka formułuje dodatkowy wniosek, że w przypadku planowania uzupełniającej radioterapii, chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia przez wielospecjalistyczny zespół, który po przeanalizowaniu indywidualnej sytuacji klinicznej podejmowałby decyzję o włączeniu przed- lub pooperacyjnej radioterapii.

Przedstawione wnioski wynikają z przeprowadzonej analizy wykonanych badań i odpowiadają założonym celom rozprawy. Dodatkowym wnioskiem, który nasuwa się recenzentowi po lekturze pracy jest postulat prowadzenia diagnostyki i leczenia skojarzonego mięsaków tkanek miękkich w wyspecjalizowanych, referencyjnych ośrodkach onkologicznych.

W rozdziale pracy „Spis piśmiennictwa” przedstawionych jest 121 reprezentatywnych i aktualnych pozycji piśmiennictwa, z których 75 opublikowano w czasie ostatnich 10 lat.

Rozprawę doktorską lek. med. Hanny Koseła-Paterczyk oceniam wysoko. Autorka zaplanowała i zrealizowała wszelkie badania, które pozwoliły Jej zrealizować założony cel pracy. Istotną klinicznie obserwacją jest wykazanie, że hipofrakcjonowana radioterapia przedoperacyjna jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w stosunku do wielotygodniowej, klasycznie frakcjonowanej radioterapii. Doktorantka wykazała się bardzo dobrym opanowaniem warsztatu badawczego i umiejętnością prowadzenia badań naukowych,

stosowną wiedzą kliniczną na temat zagadnień będących przedmiotem rozprawy, oraz umiejętnością krytycznej analizy danych i logicznego formułowania wniosków. Wykazała także, że jest dobrze przygotowana do prowadzenia pracy naukowej zarówno od strony teoretycznej, jak i stosowania nowoczesnych metod badawczych.

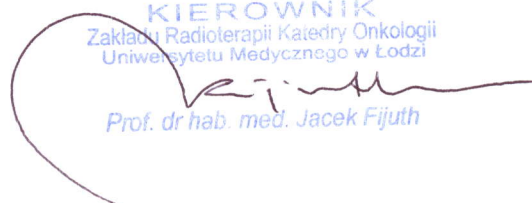
Rozprawa jest napisana zwięźle i logicznie. Ma staranną formę graficzną, tabele i wykresy są czytelne. Znalazłem pojedyncze błędy literowe.

Dokonując krytycznej oceny dysertacji nie zgłaszam zastrzeżeń merytorycznych. Doktorantka nie ustrzegła się sporadycznego używania żargonowego sformułowania „leczenie radioterapią”.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że rozprawa doktorska lek. med. Hanny Kosęła-Paterczyk jest oryginalnym osiągnięciem Autorki i stanowi istotny wkład do naukowej dyskusji nt. zastosowania hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej u chorych na miejscowo zaawansowane mięsaki tkanek miękkich kończyn i tułowia.

W mojej opinii praca pt. „Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich kończyn i tułowia” spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wskazuje, że Autorka posiada umiejętność samodzielnej pracy naukowej.

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Hanny Kosęła-Paterczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Radioterapii Katedry Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. med. Jacek Fijuth