



Instytut Matki i Dziecka

Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

Warszawa 26.01.2020r.

Dr hab. n. med., prof. IMiD Anna Raciborska
Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży
Instytut Matki i Dziecka
ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa
Tel. 22 32 77 205

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza Tomasza Gorynia pt. „Analiza wyników leczenia i czynników rokowniczych u dorosłych chorych na mięsaki kości o lokalizacji kończynowej z uwzględnieniem wyników funkcjonalnych zachowanej kończyny w przypadku zastosowania leczenia oszczędzającego – zbiór publikacji”.

Promotor dr hab. n. med. Iwona Ługowska, profesor Centrum Onkologii-Instytut

Promotor pomocniczy Dr n. med. Marcin Zdziernicki

Celem przedstawionej rozprawy była analiza wyników leczenia i czynników rokowniczych u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego o lokalizacji kończynowej ze szczególnym uwzględnieniem leczenia chirurgicznego oraz wpływu tego leczenia na uzyskane wyniki końcowe, w tym również jakość życia po zakończonej terapii.

Chorobom nowotworowym poświęca się obecnie wiele uwagi. Mimo dynamicznego rozwoju nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia, ogromnego wkładu pracy wielu ludzi, organizacji, ośrodkowych i wieloośrodkowych badań klinicznych nie udało się całkowicie wyeliminować niepowodzeń leczenia w tej grupie pacjentów. Choroby nowotworowe stanowią obecnie drugą, po chorobach układu krążenia, przyczynę zgonu w populacji polskiej. Z niepowodzeniem leczenia pacjentów



Instytut Matki i Dziecka

Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

onkologicznych wiązą się głębokie zaburzenia dotyczące całej rodziny doprowadzające do eliminacji jej członków z życia społecznego i zawodowego często na długi okres czasu, i nierzadko pozostawiające trwałe ślady w psychice wpływające również na życie rodzinne. Należy podkreślić, że niepowodzenie leczenia to nie tylko utrata życia, ale również jego zła jakość uniemożliwiająca w rezultacie powrót do pełnienia funkcji zarówno zawodowych, jak i społecznych.

Opieka nad pacjentem z chorobą nowotworową stanowi wyzwanie, nie tylko ze względu na liczbę chorych, ale także na złożoność procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Choroby nowotworowe, to zbiór wielu rodzajów patologicznych zmian, różniących się biologią, dynamiką rozwoju, przebiegiem klinicznym, reakcją na leczenie i rokowaniem. Wbrew często ogólnemu przekonaniu nie każdy nowotwór leczy się tak samo, a o dobrym wyniku terapii zawsze decyduje prawidłowa diagnoza i dalsze prawidłowe postępowanie terapeutyczne. Im choroba rzadziej występuje w populacji, tym wzrasta prawdopodobieństwo pomyłki wynikające z braku doświadczenia lekarzy biorących udział w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Szczególnie widoczne jest to w onkologii dziecięcej i w przypadku zmian rzadkich i ultrarzadkich, gdzie ilość nowych rozpoznań rocznie w poszczególnych typach nowotworów może być poniżej 30, a nawet 10 w skali całego kraju. Mięsak kościopochodny (osteosarcoma) mimo, że jest najczęstszym nowotworem pierwotnym kości zarówno u dzieci jak i dorosłych, to liczna nowych zachorowań jest niewielka i stanowi poniżej 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Każdego roku do ośrodków referencyjnych dla tego typu nowotworu kierowani są pacjenci z mylnie postawioną początkową diagnozą lub nieprawidłowo prowadzonym leczeniem. Rokowanie u takich pacjentów mimo dalszej prawidłowo prowadzonej terapii często jest szczególnie niekorzystne. W oparciu o takie obserwacje, zaczęto zauważać, że wczesne rozpoznanie i odpowiednio szybkie przekazywanie chorego do ośrodka specjalistycznego korzystnie wpływa na rokowanie pacjentów.



Instytut Matki i Dziecka

Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

Dodatkowo współpraca specjalistów wielu dziedzin pozwala na poprawę jakości życia pacjenta po zakończonej terapii. Stąd też obecnie bardzo duży nacisk kładzie się na tworzenie ośrodków referencyjnych, specjalizujących się w leczeniu konkretnych zmian. Tendencje do centralizacji widać nie tylko w Polsce, ale i w Europie. W tym aspekcie praca doktorska Tomasza Gorynia bardzo dobrze wpisuje się w obecne założenia i trendy. W przedstawionej dysertacji Doktorant udowodnił, że prawidłowo zaplanowane, skojarzone, dobrze dobrane leczenie prowadzone przez wielodyscyplinarny zespół w ośrodkach referencyjnych poprawia rokowanie nie tylko co do długości, ale i jakości życia chorych z mięsakiem kościopochodnym o lokalizacji kończynowej.

Ocena formalna rozprawy

Przedstawiona do oceny praca doktorska ma postać cyklu publikacji, na który składają się 3 prace oryginalne opublikowane w latach 2018-2019, w których lekarz Tomasz Goryń jest pierwszym autorem. Dwie prace zostały opublikowane w czasopismach znajdujących się na wykazie czasopism naukowych z dnia 31.12.2019 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Wśród nich znajduje się praca opublikowana w czasopiśmie o wskaźniku wpływu (IF) równym 1,9; całkowita punktacja MNSiSW przedstawionych do recenzji pozostałych dwóch prac wynosi 45.

Uzupełnieniem cyklu publikacji jest zwięzłe opracowanie zawierające wprowadzenie do zagadnień przedstawionych w publikacjach (definicja choroby, jej etiologia, podział histopatologiczny oraz w zarysie wytyczne co do diagnostyki i leczenia), cele naukowe, hipotezy badawcze, streszczenie publikacji oraz ich podsumowanie, wnioski i piśmiennictwo. Do pracy dołączono wydruki opublikowanych prac.

Dokument przygotowany w języku polskim, starannie i rzetelnie. Drobne niedokładności nie zostały przez recenzenta omówione, gdyż nie wpływają na końcową ocenę pracy. Dołączone kopie



publikacji są w języku angielskim. Streszczenie dysertacji przygotowano w języku polskim i angielskim. W opinii recenzenta cele naukowe pracy zostały sformułowane jasno i precyzyjnie. Wstęp zawiera informacje istotne dla zrozumienia istoty problemu. Brak jest tam jednak wzmianki o możliwym genetycznym uwarunkowaniu mięsaka kościopochodnego – np. mutacji w obrębie genu RB1, czy mutacji w genie kodującym białko p53 (paragraf 3.1) oraz krótkiego podsumowującego paragrafu najczęstszych objawów klinicznych, które umieszczone są przy okazji omawiania diagnostyki tej jednostki chorobowej. Bardzo dobrze opisane zostały typy histopatologiczne i klasyfikacja histopatologiczna osteosarcoma. W sposób przejrzysty i zwięzły scharakteryzowano diagnostykę oraz możliwe opcje terapeutyczne w zależności od grup ryzyka i wieku chorych ze szczególnym uwzględnieniem leczenia operacyjnego ogniska pierwotnego, możliwości rekonstrukcji i ewentualnych powikłań. Odrębnie doktorant omówił czynniki prognostyczne wpływające na przeżycie w mięsaku kościopochodnym podkreślając rolę sieci referencyjnych ośrodków onkologicznych. W streszczeniach prac zawarto istotne informacje uporządkowane w sposób spójny i logiczny. Aczkolwiek brak tłumaczenia użytego skrótu PF w Tabeli streszczenia trzeciej pracy wpływa na jasność przekazu. Podsumowanie napisane jest zwięźle, bez niepotrzebnych zawiłości i powtórzeń, podkreślając najważniejsze osiągnięcia i wnioski z przedstawionych prac, co świadczy o dojrzałości naukowej doktoranta. Wnioski wyciągnięto poprawnie, jednak ich sformułowanie nie zawsze jest jasne (wniosek 6) i przejrzyste (wniosek 3 powinien być podpunktem wniosku 2).

Forma doktoratu (rozprawa doktorska w formie cyklu publikacji) jest zgodna z wymogami ustawy o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zmianami).



Instytut Matki i Dziecka

Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

Ocena merytoryczna rozprawy

W skład cyklu publikacji wchodzi trzy prace oryginalne dokumentujące wyniki badań przeprowadzonych przez Doktoranta.

Celem pierwszej pracy była ocena wyników leczenia dorosłych z rozpoznaniem mięsakiem kościopochodnym w zależności od miejsca, gdzie prowadzono diagnostykę i leczenie. W pracy porównano wyniki leczenia chorych leczonych od momentu diagnozy w ośrodku referencyjnym, w stosunku do chorych, u których biopsja wykonana została poza ośrodkiem referencyjnym, ale chory był przekazany na leczenie do ośrodka referencyjnego z grupą chorych, gdzie zarówno diagnoza jak i leczenie prowadzone były poza ośrodkiem referencyjnym. Do analizy włączono 299 chorych. Dodatkowo grupę przeanalizowano pod kątem udowodnionych czynników rokowniczych tj. obecność przerzutów w chwili rozpoznania oraz wielkość i lokalizacja guza pierwotnego. Wyniki leczenia były istotnie statystycznie korzystniejsze, gdy zarówno biopsja i leczenie były prowadzone w ośrodku referencyjnym. Wyniki leczenia chorych, u których terapia nie spełniała obecnych standardów były szczególnie niekorzystne i odbiegały od wyników leczenia mięsaka kościopochodnego w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki potwierdzają słuszność i celowość tworzenia ośrodków referencyjnych.

W artykule drugim autor podjął temat oceny wyników funkcjonalnych u dorosłych chorych z osteosarcoma leczonych chirurgicznie w sposób oszczędzający z wykorzystaniem rekonstrukcji z użyciem endoprotez. Do analizy włączono 90 chorych, których poddano leczeniu oszczędzającemu z wykorzystaniem megaprotez. W okresie obserwacji po leczeniu 16 chorych z powodu wznowy lub powikłań miejscowych wymagało usunięcia endoprotezy lub wykonania amputacji. Ocenę funkcjonalności w skali MSTS przeprowadzono u 87,5% żyjących chorych. Przeprowadzona analiza



wykazała dobre i bardzo dobre wyniki funkcjonalne. Wielu pacjentów powróciło do pracy zawodowej, jak również realizowało się w życiu prywatnym. Najkorzystniejszy wynik uzyskano w przypadku choroby zlokalizowanej w dystalnej części kości udowej. Gorsze wyniki uzyskano w zakresie kości piszczelowej, co jest związane z trudniejszymi warunkami rekonstrukcji lub koniecznością resekcji okolicznych nerwów dla zachowania wystarczających marginesów onkologicznych. W aspekcie coraz lepszych wyników leczenia szczególnie istotne wydają się eskalowanie działań na rzecz poprawy jakości życia po zakończonej terapii. Powszechnie wiadomo, że amputacje wpływają niekorzystnie zarówno na stan fizyczny jak i psychiczny pacjenta. Szczególnie istotne jest to dla małoletnich pacjentów i młodych dorosłych. Ta pierwsza grupa, zwłaszcza najmłodszych chorych, stanowi obecnie wyzwanie dla rozwiązań umożliwiających trwałe, stabilne rekonstrukcje. Przedstawiona praca badawcza Tomasz Gorynia stanowi dowód, że obecnie możliwe jest wykonywanie zabiegów nieokaleczających, które pozwalają nie tylko na zachowanie kończyn, ale także na ich dobrą funkcjonalność, bez ujemnego wpływu na końcowy wynik terapii.

Celem trzeciej włączonej do dysertacji pracy była ocena odległych wyników leczenia osteosarcoma u dorosłych pacjentów w zależności od sposobu leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego. Do analizy włączono 175 chorych, których podzielono na grupy w zależności od rodzaju zbiegu ogniska pierwotnego. W grupach tych, poza całkowitym 5-letnim przeżyciem, określono przeżycie wolne od choroby, wystąpienie wznowy miejscowej bądź przerzutów, jak i radykalność zabiegu. W grupie chorych, u których było możliwe wykonanie radykalnego onkologicznie zabiegu oszczędzającego stwierdzono istotnie statystycznie lepsze rokowanie. Wypada podkreślić, że otrzymane wyniki potwierdzają twierdzenie, że opóźnienie rozpoznania złośliwej choroby nowotworowej skutkuje znacznym pogorszeniem rokowania i jakości życia pacjenta po zakończonym leczeniu.



Instytut Matki i Dziecka

Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

W mojej opinii, w aspekcie obecnych trendów w onkologii, na szczególne uznanie zasługuje praca podkreślająca konieczność prawidłowego planowania i prowadzenia leczenia skojarzonego w ośrodkach referencyjnych, co przekłada się na końcowe wyniki oraz na jakość życia pacjenta po zakończonej terapii. Dodatkowo Recenzent chciałby podkreślić wagę prowadzonych badań w aspekcie możliwości ich wdrażania w życiu codziennym i gorąco zachęcić doktoranta do ich kontynuowania. Co istotne sam doktorant wyraża chęć pogłębiania tematu poprzez realizowanie projektów wewnętrznych w tej dziedzinie.

Reasumując pracę lek. Tomasz Gorynia oceniam pozytywnie. Świadczy ona o znajomości aktualnego stanu wiedzy w zakresie omawianej problematyki. Po zapoznaniu się z dostarczonymi materiałami stwierdzam, że doktorant posiada umiejętności niezbędne do planowania i realizacji badań naukowych, analizy i interpretacji ich wyników oraz formułowania poprawnych wniosków. W mojej opinii wyniki przedstawionych tu badań mogą być wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej, ze szczególnym uwzględnieniem celowości tworzenia sieci referencyjnych dla chorób rzadkich i ultrarzadkich. Gratulując zarówno Doktorantowi jak i Promotorom stwierdzam, iż rozprawa doktorska lek. Tomasz Gorynia pt. "Analiza wyników leczenia i czynników rokowniczych u dorosłych chorych na mięsaki kości o lokalizacji kończynowej z uwzględnieniem wyników funkcjonalnych zachowanej kończyny w przypadku zastosowania leczenia oszczędzającego – zbiór publikacji" spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Wnioskuje zatem do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie o jej przyjęcie i dopuszczenie lek. Tomasz Gorynia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.