

Dr hab. n. med. Daniel Kotrych, Prof. nadzw.

Centrum Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Dziedzicznych

Klinika Ortopedii Dziecięcej i Onkologii Narządu Ruchu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

lek. Paulina Jagodzińska-Mucha

„Ocena wyników leczenia dorosłych chorych na mięsaka Ewinga na podstawie danych pochodzących z Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie wraz z opracowaniem profilu molekularnego”.

napisanej pod kierunkiem

dr hab. n. med. Iwony Ługowskiej, Profesor nadzw.

Promotor pomocniczy:

Dr n. med. Hanna Koseła-Paterczyk

Warszawa 2021, stron 53

Z analizy piśmiennictwa wynika, że wiele czynników mogących mieć wpływ na rozwój i skuteczność leczenia mięsaka Ewinga nie zostało jeszcze do końca zbadanych. Różnorodne i niespecyficzne objawy dają często obraz schorzenia o uogólnionym charakterze już w chwili uzyskania prawidłowej diagnozy. Zarówno wielopostaciowość, wieloogniskowość zmian, jak również nieprzewidywalność odpowiedzi na leczenie systemowe wymaga od lekarza indywidualnego podejścia do każdego chorego bez pominięcia obowiązujących standardów leczenia. Bardzo istotnym aspektem diagnostyki i podjęcia prawidłowej decyzji terapeutycznej jest świadomość lekarzy różnych specjalności o niespecyficznych objawach chorobowych, które mogą występować u chorych w różnym wieku.

Mimo dość dobrego udokumentowania w literaturze przedmiotu dotyczącego sposobów postępowania terapeutycznego z chorymi na mięsaka Ewinga, podjęcie przez Doktorantkę analizy wyników zastosowanego leczenia oraz odniesienie ich do wyników badań molekularnych uważam za wysoce celowe i bardzo potrzebne z praktycznego punktu widzenia.

Oceniana rozprawa doktorska ma układ klasyczny. Praca liczy 53 strony wydruku komputerowego. Składa się z krótkiej części opisowej (11 stron) i ciągu trzech publikacji naukowych (42 strony). W części opisowej praca zawiera listę publikacji wchodzących w skład cyklu, listę aktywności naukowych i nagród powiązanych z cyklem prac, streszczenie pracy doktorskiej obejmujące podrozdział wprowadzenie (19 stron). Następnie praca zawiera rozdział podsumowanie i wnioski (2 strony), streszczenia publikacji z analizą wyników badań w języku angielskim (7 stron), wydruki opublikowanych prac (29 stron). Przywołane treści tworzą logicznie powiązaną całość.

Część teoretyczna pracy, połączona ze streszczeniami opublikowanych prac podzielona została na podrozdziały, w których Autorka przedstawia podstawową nomenklaturę i definicje zagadnień związanych z tematem rozprawy. W części tej omówiono różnorodne czynniki diagnostyczno - terapeutyczne mogące mieć wpływ na wyniki leczenia mięsaka Ewinga. Cała teoretyczna część rozprawy napisana jest syntetycznie i poprawnie, w oparciu o aktualne piśmiennictwo.

Zdaniem Recenzenta podrozdział Wprowadzenie nie powinien być częścią Streszczenia pracy, a raczej powinien stanowić odrębny rozdział, w taki sposób aby jeszcze lepiej wyodrębnić część opisową tematu rozprawy.

Cele i hipotezy pracy (str. 11-14) zostały przedstawione w streszczeniach opublikowanych prac, co dowodzi umiejętności Doktorantki przy planowaniu badań.

Zdaniem Recenzenta cele pracy mogłyby zostać lepiej zaznaczone w tekście, na przykład wyeksponowane w odrębnym podrozdziale, co scaliłoby wielokierunkowość badań i ułatwiłoby czytającym zrozumienie hipotez badawczych.

W kolejnym rozdziale **Podsumowanie i wnioski** (str. 15-16) przedstawiono i omówiono wyniki trzech opublikowanych prac stanowiących przedmiot Rozprawy.

Na początku tego rozdziału Doktorantka przytacza dane epidemiologiczne i rokownicze nie dotyczące wyników własnych badań. Informacje te powinny być zawarte we wstępie pracy w formie krótkiego rozdziału, czego trochę brakuje w części teoretycznej pracy. Dane opisowe populacyjne i rokownicze przytaczane zarówno w tej części pracy, jak i we Wprowadzeniu powinny dodatkowo posiadać przypisy cytowanego piśmiennictwa.

Następny rozdział to **Streszczenie pracy w języku angielskim** (str. 17-24), który został napisany stylistycznie poprawnie.

Kolejna część Rozprawy obejmuje wydruki artykułów wchodzących w skład cyklu (str. 24-53), z których pierwsza dotyczy oceny czynników prognostycznych i wyników leczenia mięsaka Ewinga, druga praca analizuje wyniki leczenia mięsaka Ewinga w zależności od wieku pacjenta i trzecia praca, w której zaprezentowano wyniki profilu mutacyjnego w materiale pochodzącym z biopsji z doświadczeń własnych.

W pierwszej pracy analizie poddano 180 chorych na mięsaka Ewinga leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie w latach 2000 - 2018, u których leczenie rozpoczęto zarówno w ośrodku referencyjnym oraz tych, u których leczenie rozpoczęto poza ośrodkiem referencyjnym. Większość chorych stanowili mężczyźni i co ciekawe chorzy na mięsaka Ewinga w lokalizacji osiowej. Odległe 5 letnie wyniki leczenia były istotnie lepsze u chorych bez choroby przerzutowej w momencie rozpoznania. Innymi czynnikami rokowniczymi zbadanymi przez Doktorantkę były liczba przerzutów nowotworowych, częstość podawania chemioterapii i prowadzenie terapii w ośrodku referencyjnym.

Zdaniem Recenzenta Doktorantka bardzo trafnie wybrała temat pracy. Jako jedna z niewielu poruszyła i zbadała problem wpływu nieadekwatnej diagnostyki i leczenia mięsaka Ewinga na bardzo dużym materiale badawczym. Wyodrębniła szereg czynników mających kluczowy wpływ na prowadzenie kompleksowego leczenia pacjentów. Udowodniła w swoich wynikach jak ogromny wpływ na odległe przeżycie mają niewłaściwe decyzje diagnostyczno-terapeutyczne podejmowane na samym początku choroby.

W drugiej pracy dotyczącej wyników leczenia mięsaka Ewinga w zależności od wieku pacjenta do badań zakwalifikowano aż 569 chorych. Ocenę przeprowadzono na podstawie analizy dokumentacji medycznej chorych leczonych w latach 1998-2018 z dwóch ośrodków referencyjnych leczonych w ramach współpracy Polskiej Grupy Mięsaków.

Doktorantka dokonała w tej pracy rzetelnej oceny klinicznej chorych leczonych kompleksowo w różnych podgrupach wiekowych. Przedstawiła nie tylko wyniki odnoszące się do chorych poniżej i powyżej 18 roku życia, ale również wyselekcjonowała podgrupę pediatryczną poniżej 10 roku życia i dorosłych powyżej 25 roku życia. Ponadto w publikacji tej zaprezentowano wyniki dotyczące rodzaju stosowanych schematów chemioterapii i w zależności od tego czy chorzy przeżyli zabieg resekcji ogniska pierwotnego. W pracy tej przedstawiono niekorzystne czynniki rokownicze związane z przedziałem wiekowym pacjenta, płcią, lokalizacją nowotworu i występowaniem przerzutów odległych. Świadczy to o kompleksowym podejściu Doktorantki do problemu, którym się zajmowała oraz o staranności z jaką przeprowadzała analizę wyników terapii swoich pacjentów.

Do badań **w trzeciej pracy** dotyczącej profilu mutacji w biopsyjnych preparatach histopatologicznych pochodzących od chorych na mięsaka Ewinga do badań zakwalifikowano 22 chorych leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaków w Warszawie oraz w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie w latach 2003 - 2018. W tej pracy porównano preparaty pochodzące od chorych, u których podczas przebiegu choroby doszło do wznowy lub przerzutów nowotworowych. Porównano wyniki materiału pochodzącego z pierwotnej biopsji z preparatami uzyskanymi po zastosowaniu chemioterapii. Najczęściej zmutowanymi genami u dorosłych były PIK3R1 i POLE u dzieci.

Na uwagę zasługuje fakt, że w pracy bardzo dokładnie przeanalizowano materiał genetyczny sprzed i po leczeniu chorych. Wszyscy badani poddawani byli terapii w ściśle współpracujących ośrodkach referencyjnych, co podkreśla wiarygodność analizowanych wyników.

Warto ponadto nadmienić, że Doktorantka wyjaśniła w pracy, iż ilość mutacji punktowych w mięsaku Ewinga może mieć wpływ na kwalifikacje do ukierunkowanej terapii genowej. Ponadto niezwykle istotnym wnioskiem z tej pracy jest potwierdzenie heterogenności genomowej mięsaka Ewinga, co niewątpliwie miało istotny wpływ na końcowy wynik leczenia chorych w grupie badanej.

Ryciny i tabele we wszystkich trzech publikacjach wraz z opisami są wyraźne i starannie opracowane, zawarte w tekstach wydrukowanych artykułów. Dla ułatwienia czytającemu strony poszczególnych publikacji mogłyby być ponumerowane skoro tworzą integralną część Rozprawy Doktorskiej.

Uzyskane wyniki we wszystkich publikacjach poddano analizie statystycznej, w której dobór stosowanych metod i narzędzi statystycznych należy uznać za właściwy.

Podsumowanie i wnioski (str. 15 - 16) można znaleźć w streszczeniu pracy.

Nie ma jednak odniesienia do tego podrozdziału w spisie treści.

Doktorantka poddała ocenie wyniki badań własnych, porównując je z innymi badaniami, konsekwentnie do celów pracy.

W ocenie Recenzenta Doktorantka w sposób bardzo merytoryczny przedstawiła swój komentarz do uzyskanych wyników, oraz rekomendacje dotyczące prawidłowego leczenia mięsaka Ewinga. Mimo krótkiego komentarza dotyczącego własnych wyników nie brakowało tu elementów dyskusji, na temat opublikowanych prac mających wielokierunkowy kliniczny charakter, jakże istotny dla praktycznego postępowania lekarskiego.

Rozprawę doktorską w tym podrozdziale Autorka kończy wnioskami w formie opisowej z odniesieniami do poszczególnych artykułów naukowych. Wysłane wnioski są odpowiedzią na pytania postawione w założeniach i celach pracy.

Cytowane **piśmiennictwo** zawarte zostało w bibliografii poszczególnych prac bez podsumowania w odrębnym rozdziale. Byłoby to dodatkową zaletą pracy zbierającą ilość cytowanych pozycji bez konieczności wyszukiwania ich na różnych stronach rozprawy. Piśmiennictwo obejmuje łącznie 109 pozycji polskich i zagranicznych powoływanych w tekstach opublikowanych artykułów medycznych wg. systemu vancouverskiego (tzn. sporządzonych wg. kolejności cytowań w tekście).

Tej zasady nie zastosowała doktorantka w części ogólnej rozprawy doktorskiej, gdzie powołując się na dane epidemiologiczne, nie umieściła odpowiednich przypisów.

Większość cytowań pochodzi z ostatnich lat, a zakres przytaczanej w tekście literatury podkreśla aktualność podjętej tematyki badań.

Na kolejną część rozprawy składa się **wydruk maszynopisu poszczególnych publikacji stanowiących przedmiot rozprawy doktorskiej** (str. 25 - 53). Doktorantka przedstawiła poszczególne prace i etapy badania uzupełniając opisy prawidłowo przygotowanymi rycinami.

Całościowo, rozdział ten w sposób staranny i klarowny prezentuje zastosowane analizy w formie tabel z wartościami liczbowymi, procentowymi i poziomem istotności, jak również odpowiednim komentarzem. Precyzyjnie zaprezentowane dane i analizy statystyczne znajdujące odzwierciedlenie w formie tabel znacznie ułatwiają poznanie przedstawionego materiału.

Rozdział ten stanowi niezwykle znaczącą wartość naukową ze względu na wybór tematów badań, sposób opracowania wyników z zastosowaniem międzynarodowych skal i klasyfikacji oraz przystępność przekazu mającego wymiar praktyczny dla zastosowania w codziennej pracy klinicznej.

Podsumowując, praca od strony redakcyjnej przygotowana została poprawnie, układ jest czytelny i nie zaburza logiki rozumowania, chociaż brak numeracji i nazw rozdziałów i podrozdziałów zarówno w spisie treści jak i samej treści pracy nieco utrudnia recenzowanie pracy. Od strony merytorycznej, dysertacja zasługuje na uznanie i nie budzi zastrzeżeń. Praca akcentuje istotne aspekty diagnostyki i leczenia mięsaka Ewinga uwzględniając złożoność diagnostyki i adekwatnej terapii. Wielokierunkowość przeprowadzonych badań i uzyskane wyniki posiadają nie tylko walory poznawcze, ale również znaczenie praktyczne implikujące prawidłowe podejście kliniczne do omawianego problemu. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością samodzielnego rozwiązania problemu naukowego. Ponadto faktem jest, że uzyskane w pracy wyniki mają bezpośrednie odniesienie do codziennej praktyki klinicznej, pokazując wiele, często niedostrzegalnych przez lekarzy aspektów diagnostyczno-terapeutycznych. Co więcej

przeprowadzony przez Doktorantkę projekt naukowy zaowocował stworzeniem nowego, aktualnie realizowanego projektu badawczego dotyczącego porównania wyników leczenia mięsaka Ewinga u dzieci i dorosłych. Dlatego jestem przekonany, że praca spełnia warunki **wyróżnienia** rozprawy doktorskiej. Sugestie Recenzenta i zaproponowane zmiany zostawiam do rozważenia przez Doktorantkę przy ewentualnych dalszych publikacjach. Chciałbym jednocześnie zaznaczyć, że uwagi te w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej niniejszej rozprawy.

Stwierdzam, że praca doktorska **lek. Pauliny Jagodzińskiej - Mucha**
pt. „Ocena wyników leczenia dorosłych chorych na mięsaka Ewinga na podstawie danych pochodzących z Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie wraz z opracowaniem profilu molekularnego”,

napisanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Iwony Ługowskiej, profesor nadzw. oraz promotor pomocniczej Dr n. med. Hanny Koseła-Paterczyk z Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie, spełnia wymogi stawiane rozprawom naukowym na stopień doktora nauk medycznych w świetle art. 13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej Curie - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie moją pozytywną ocenę rozprawy i dopuszczenie lek. Pauliny Jagodzińskiej - Mucha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Daniel Kotrych, prof nadzw.

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie