

Prof. dr hab. n med. Szymon Dragan  
Kierownik Katedry i Kliniki Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
ul. Borowska 213

### Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Jacka Matysiakiewicza pt.

*Ocena wyników leczenia chorych na chrzestniakomięsaki.*

*Próba zdefiniowania czynników prognostycznych.*

Pierwotne, złośliwe nowotwory kości występują rzadko a ich diagnostyką i leczeniem zajmują się wyspecjalizowane zespoły lekarskie onkologiczno-ortopedyczne. Najczęściej stwierdzane są podczas badań kontrolnych obrazowych lub przyczyną zgłoszenia się do lekarza jest silny ból, zniekształcenie lub patologiczne złamanie w miejscu pierwotnego występowania guza lub jego przerzutu. Do szczególnych nowotworów należą chrzestniakomięsaki- guzy rosnące powoli, rozwijające się podstępnie, z częstym występowaniem przerzutów, zwłaszcza w typie G3 odróżnicowanym.

Pomimo postępu technologicznego jaki dokonał się w ostatnich latach w medycynie, doskonalenia metod diagnostycznych, wprowadzenia nowych metod leczniczych i technik operacyjnych nadal wyniki leczenia pierwotnych złośliwych nowotworów kości są niezadowolające.

Dlatego też z uznaniem należy przyjąć podjęcie przez lek. med. Jacka Matysiakiewicza badań klinicznych i próby zdefiniowania czynników prognostycznych w nieczęsto występującym nowotworze kości jakim jest chrzestniakomięsak. Rozprawa doktorska lek. med. Jacka Matysiakiewicza, przedstawiająca nie do końca zbadany i nie do końca wyjaśniony skomplikowany problem diagnostyki, leczenia i prognozowania wyników chrzestniakomięsaków, mogła zostać wykonana tylko pod kierunkiem tak doświadczonego badacza i klinicysty, jakim jest prof. dr. hab. Leszek Miszczyk.

Przesłaną do recenzji rozprawę doktorską lek. med. Jacka Matysiakiewicza pt. „*Ocena wyników leczenia chorych na chrzestniakomięsaki. Próba zdefiniowania czynników prognostycznych.*” stanowi oprawiony maszynopis, który liczy 104 strony.

Układ pracy jest zgodny z zasadami budowania prac naukowych. Poszczególne rozdziały są rozbudowane w różnym zakresie. Na początku rozprawy autor zamieścił spis treści, wykaz stosowanych w pracy skrótów oraz wykaz tabel i rycin. Wstęp obejmuje 15 stron, założenia i cele pracy zajmują 1. stronę. Autor na 15. stronach opisał materiał a na 3. stronach metody badawcze. Wyniki przeprowadzonych badań doktorant przedstawił na 26. stronach. Dyskusja przeprowadzona została na 7 stronach. Cztery wnioski znajdują się na stronie 83. Załączniki nr 1 i 2 zawierają skale Zubrod i Rankina ( 2 strony). Pracę kończą streszczenia w języku polskim i angielskim zajmujące 5 stron. 107 pozycji piśmiennictwa, w dużym stopniu angielskojęzycznego, cytowanego w pracy, jest przedstawione na 12 stronach.

Wyniki badań przeprowadzonych przez lek. med. Jacka Matysiakiewicza zawarte są w 13. tabelach i na 26. rycinach.

Lek. med. Jacek Matysiakiewicz we wstępie (strony 9-23) charakteryzuje chrzestniakomięsaki, podając ich częstość występowania. Następnie opisuje ich lokalizację i stosowane podziały ze skróconą charakterystyką poszczególnych typów histologicznych. W tym podrozdziale kolejne typy chrzestniakomięsaka nie są omawiane w kolejności podanej we wprowadzeniu ( 1.1.2 ). Podsumowanie opisu poszczególnych typów nowotworu zamieszczone w tabelach znacznie ułatwia czytelnikowi ich prównanie i ma dużą wartość dydaktyczną. Objawy kliniczne chrzestniakomięsaka i możliwości diagnostyki są opisane w sposób jasny i rzeczowy. Autor podkreśla, że podstawowym sposobem leczenia jest operacyjne usunięcie guza zgodne z zasadami „czystości“ onkologicznej. Podsumowując wstęp lek med. Jacek Matysiakiewicz stwierdza, że diagnostyka chrzestniaka, zwłaszcza w zakresie stopnia jego złośliwości, jest trudna ze względu na różnorodność zmian histologicznych stwierdzanych w obrębie guza a także prognozowanie przebiegu choroby jest trudne.

Z tego stwierdzenia wynika jeden z celów przeprowadzonych badań – podjęcie próby oceny wyników leczenia chrzestniakomięsaków w dostępnym materiale.

Wprowadzenie świadczy o zrozumieniu problemów związanych z leczeniem pierwotnych nowotworów kości oraz bardzo dobrym przygotowaniu praktycznym Doktoranta do prowadzenia badań w zakresie omawianej problematyki.

Ta część rozprawy doktorskiej, zawierająca podstawy teoretyczne podjętych badań w jasny i precyzyjny sposób ukazuje czytelnikowi przyczyny, etiologię, patogenezę, diagnostykę i obecne możliwości leczenia chrzestniakomięsaków.

Lek. med. Jacek Matysiakiewicz postawił tezę, aczkolwiek nie wynika ona z rozdziału tezy i założenia, że nie ma obecnie konsensusu co do istnienia czynników prognostycznych, co spowodowane jest prawdopodobnie niewielką liczbą chorych ze stwierdzonym chrzestniakomięsakiem.

Celem głównym pracy była ocena wyników leczenia chorych na chrzestniakomięsaki w oparciu o materiał własny. Celem dodatkowym była próba zdefiniowania czynników prognostycznych chrzestniakomięsaków.

Materiał badawczy stanowiło 93 chorych w wieku od 16 do 90 lat (średnia wieku 52,1; mediana 52) leczonych w latach 2002 do 2016 w ramach międzyośrodkowego Zespołu Guzów Kości w skład którego wchodzi lekarze z Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Chirurgii Urazowej im. dra Janusza Daaba w Piekarach Śląskich i z Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie Oddział w Gliwicach.

W dalszych częściach rozdziału materiał (strony 27 – 35) lek. med. Jacek Matysiakiewicz opisał kryteria oceny stanu ogólnego i sprawności chorych, rozmiary guza, jego lokalizację i złośliwość miejscową i możliwość przerzutów.

W podrozdziale płeć i wiek scharakteryzował badaną grupę, która grupa składa się z 40 kobiet (43%) w wieku od 19 - 90 lat (średnia wieku 54,2) i 53 mężczyzn (57%) w wieku od 16 - 85 lat (średnia wieku 50,5). Rozkład wiekowy odpowiada danym podawanym w piśmiennictwie. Następnie autor podał wyniki liczbowe oceny stanu ogólnego i oceny sprawności (skale Zubrod i Rankina) badanych chorych, które były porównywalne przed jak i po leczeniu.

Wyniki badania histopatologicznego wykazały, że chrzestniakomięsak klasyczny wystąpił u 90 chorych ( 39 kobiet i 51 mężczyzn o zbliżonej średniej i medianie wieku). Pozostałe typy chrzestniakomięsaka były nieliczne ( 2 przypadki odróżnicowanego i 1 przypadek mezenchymalnego). U chorych ze stwierdzonym chrzestniakomięsakiem klasycznym w 67 przypadkach (75%), stopień zróżnicowania oceniono na G1, w 21 przypadkach (23 %) rozpoznano mięsaka G2, a w 2 przypadkach stwierdzono chrzestniakomięsaka G3. W 70 przypadkach chrzestniakomięsak klasyczny był guzem pierwotnym, w pozostałych przypadkach rozwinął się na podłożu chrzestniaka ( 14 chorych) lub wyrosłi chrzestno-kostnej ( 6 chorych). Zgodnie ze światowymi danymi lokalizacja guza była typowa i w większości przypadków występował w kończynie dolnej, głównie w kości udowej (32 guzy) i kościach miednicy ( 21 guzów). Wielkość guzów nie była charakterystyczna. Podobnie głównym objawem był ból ( 47 chorych), zniekształcenie – rosnący guz (40 chorych ) i złamanie patologiczne ( 5 chorych). Tylko u 2 chorych stwierdzono przerzuty.

Szczególną wartość praktyczną i naukową ma podrozdział leczenie. Zawarte w nim wyniki leczenia operacyjnego, w tym trudności i bariery związane z możliwościami resekcji operacyjnej guza oraz radio- i chemioterapią. Pewien niedostyt u czytającego wzbudza brak przykładów własnych możliwości leczenia operacyjnego z omówieniem szczególnie trudnych przypadków. Rozbudowanie tego rozdziału nadałoby pracy bardziej klinicznego charakteru i w przypadku uzupełnienia może stanowić podstawę do większej publikacji.

W rozdziale metody ( strony 43-45 ) lek. med. Jacek Matysiakiewicz opisał metodologię badania, w tym czas i zakres badań kontrolnych, sposób analizowania uzyskanych danych oraz metody analizy statystycznej. Za poziom istotności wartości p przyjęto 0,05 dla wszystkich użytych testów. Ponieważ zmienne opisujące badane charakterystyki nie spełniały warunku normalności rozkładów (ocenianego za pomocą testu Shapiro-Wilka), w obliczeniach stosowane były testy nieparametryczne: współczynnik korelacji Spearmana i testy U Manna-Whitneya i Kruskala-Wallisa. Czas przeżycia oceniano metodą Kaplana-Meiera a znamienność statystyczna różnic pomiędzy krzywymi przeżycia w dwóch grupach była liczona za pomocą testu log-rank i uogólnienia Gehana testu Wilcoxon'a oraz tzw. „ testu wielu prób“. Doktorant do analiz statystycznych zastosował program Microsoft Excel oraz pakiet statystyczny STATISTICA 12 firmy StatSoft. Tak zaplanowana i przeprowadzona analiza statystyczna uzyskanych wyników uwiarygadnia dalsze analizy i wnioski pracy oraz świadczy o rzetelnym i dogłębnym przygotowaniu doktoranta do przeprowadzenia badań.

W rozdziale wyniki, Doktorant opisał i udokumentował w tabelach i na rycinach wyniki badań poszczególnych testów.

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej Doktorant stwierdził wystąpienie przerzutów odległych u 17 chorych a odsetek przeżycia pięcioletniego wyniósł 59%. Ponadto słaba, znamienna statystycznie korelacja występowała pomiędzy stanem ogólnym chorych stwierdzonym przed rozpoczęciem leczenia a stanem ogólnym i sprawnością podczas ostatniej kontroli. Wiek pacjenta miał wpływ na sprawność podczas ostatniej kontroli. Im był młodszy pacjent w chwili rozpoczęcia leczenia tym lepszy osiągał ostateczny wynik funkcjonalny. Nie występowała istotna korelacja między płcią chorego a stanem ogólnym i stanem sprawności ocenianym podczas ostatniej kontroli. Natomiast chorzy po resekcjach

radykalnych osiągnęli lepszy stopień sprawności aniżeli leczeni innymi metodami. Ponadto lek. med. Jacek Matysiakiewicz zaobserwował iż płeć jest powiązana z wartością czasu wolnego od wznowy. Mediana dla kobiet wynosiła 21, dla mężczyzn 10,5 miesiąca. Również sprawność wyjściowa chorego, wielkość guza i jego lokalizacja miała znaczący wpływ na jego przeżycie i czas wolny od przerzutów i choroby. Dla pozostałych badanych czynników tj. rodzaju guza, stopnia zróżnicowania nowotworu (grading), obecności złamania patologicznego, jego etiologii oraz obecności przerzutów nie stwierdzono znamiennej wpływu na odsetek chorych przeżywających 5 lat. Analizując sposób leczenia operacyjnego autor stwierdził, że najdłuższy czas wolny od choroby występował w grupie chorych u których wykonano resekcję guza z następczą endoprotezoplastyką i w mniejszym stopniu tylko resekcję guza.

Przeprowadzone wielospektowe analizy statystyczne zależności uzyskanych wyników od czynników, które mogą mieć wpływ na ocenę wyniku operacyjnego leczenia chrząstniakomięsaka wskazują na bardzo dobre metodologiczne przygotowanie doktoranta.

W końcowej części rozprawy, w bardzo krótkiej dyskusji ( str. 75-81), lek. med. Jacek Matysiakiewicz omówił uzyskane wyniki odnosząc je do badań przeprowadzonych przez innych autorów. W sposób świadczący o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu naukowego dokonał analizy występujących zgodności i różnic tłumacząc je szczegółowo i merytorycznie. Stwierdził, że mając na uwadze, rzadkie występowanie chrząstniakomięsaka tylko ściśle przestrzeganie zasad diagnostyki, wyboru metody leczenia i techniki operacyjnej pozwala na wydłużenie czasu przeżycia chorych, poprawę komfortu życia i uniknięcie nawrotów pojawiających się przy operacjach pierwotnych nowotworów kości. Ponadto znacząca trudność w porównywaniu wyników leczenia chrząstniakomięsaka sprawia brak jednolitego, powszechnie stosowanego sposobu oceny. Lek. med. Jacek Matysiakiewicz stwierdza, że istnieje konieczność dalszych badań, zarówno prospektywnych jak i retrospektywnych w celu sprecyzowania czynników prognostycznych i sposobów terapii mających wpływ na ostateczny wynik leczenia chorych na chrząstniakomięsaka. Dlatego też konkluduje, że doprecyzowanie procedur medycznych pozwoli także na sprecyzowanie wskazań do potencjalnie ryzykownego leczenia uzupełniającego jak radio- i chemioterapii.

Pracę kończą 4 wnioski, które stanowią odpowiedź na postawione przez Doktoranta cele. Stwierdził On, że :

1. Leczenie operacyjne chorych na chrząstniakomięsaka jest skuteczną metodą, dającą dobre wyniki szczególnie u chorych sprawnych, z guzami mniejszymi aniżeli 10 cm, u których wykonano miejscowe radykalne wycięcie nie później aniżeli 3 miesiące od ustalenia rozpoznania.
2. Wielkość guza jest czynnikiem prognostycznym zarówno dla czasu wolnego od choroby (DFS) jak i dla czasu wolnego od przerzutów (MFS), a guz mniejszy od 10 cm jest pozytywnym czynnikiem prognostycznym dla całkowitego czasu przeżycia (OS).
3. Przeprowadzenie radykalnej miejscowej resekcji chrząstniakomięsaka jest czynnikiem predykcyjnym zarówno w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia (OS) jak i dla czasu wolnego od choroby (DFS), czasu wolnego od wznowy (RFS) oraz czasu wolnego od przerzutów (MFS).

4. Na podstawie trzech pierwszych wniosków Doktorant stwierdził, że w leczeniu chrzęstniakomięsaka szybka interwencja chirurgiczna polegająca na miejscowej radykalnej resekcji niedużej zmiany jest postępowaniem pozwalającym na osiągnięcie bardzo dobrych wyników.

Za oryginalne osiągnięcia doktoranta uważam:

1. Dogłębną analizę statystyczną czynników wpływających na wynik leczenia chrzęstniakomięsaka i wykazanie, że znaczna część czynników ocenianych w prognozowaniu przebiegu choroby nie powinna być uwzględniana w ocenie subiektywnej i obiektywnej.
2. Próbę określenia czynników prognostycznych dla przebiegu choroby i wyniku leczenia chrzęstniakomięsaka.
3. Szczególnie ważne jest wykazanie, że dobór odpowiedniej metody leczenia i prawidłowa technika operacyjna pozwalają na zminimalizowanie powikłań i nawrotów guza oraz umożliwia osiągnięcie bardzo dobrych wyników.

Opiniowana praca jest próbą wniknięcia w złożone, trudne i wieloaspektowe problemy związane z leczeniem jednego z pierwotnych złośliwych nowotworów kości- chrzęstniakomięsaka. Przeprowadzenie tych badań wymagało wcześniejszego doświadczenia klinicznego i żmudnej pracy. Na szczególne uznanie zasługuje sposób przygotowania teoretycznego i odniesienie wyników badań do wyników uzyskanych przez innych autorów oraz przeprowadzenie dogłębnej analizy statystycznej uzyskanych wyników.

Na zakończenie recenzji pozwalam sobie na przedstawienie, poza zawartymi w tekście, paru uwag i pytań nasuwających się podczas studiowania pracy:

1. Czy na podstawie uzyskanych wyników i własnych doświadczeń Doktorant może zaproponować algorytm postępowania diagnostycznego i leczniczego z chorymi na chrzęstniakomięsaka?
2. Które z czynników prognostycznych uważa doktorant za najbardziej wartościowe w przewidywaniu przebiegu choroby nowotworowej badanej w rozprawie?
3. Przed oddaniem pracy do druku konieczne jest skorygowanie błędów literowych w tekście i ujednolicenie układu wydawniczego piśmiennictwa.
4. Uwaga edytorska- wskazane jest numerowanie wszystkich stron w pracy, gdyż brak numerów stron tytułowych utrudnia wyszukiwanie rozdziałów.

Pomimo wymienionych uwag pracę uważam za bardzo wartościową, przedstawiającą bardzo duże walory poznawcze i praktyczne.

Reasumując swoją recenzję stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Jacka Matysiakiewicza pt. „Ocena wyników leczenia chorych na chrzęstniakomięsaki. Próba zdefiniowania czynników prognostycznych” spełnia kryteria określone w ustawie z dnia 13 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr.65, poz.595, z późn. zm.). W tym

przekonaniu przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wniosek o przyjęcie pracy i dopuszczenie lek. med. Jacka Matysiakiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Mając na uwadze wagę problemów onkologicznych i nieczęste tak szerokie spojrzenie na nowotwory narządu ruchu stawiam również wniosek o nagrodę dla ocenianej pracy doktorskiej.

Wrocław, dnia 30 września 2018 roku

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
KATEDRA ORTOPEDII I TRAUMATOLOGII  
NARZĄDU RUCHU  
Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu  
kierownik  
prof. dr hab. Szymon Dragan