

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Katarzyny Domańskiej-Czyż pt. Ocena skuteczności i toksyczności programów chemioterapii o różnym stopniu intensywności u chorych na chłoniaka Burkitta i Chłoniaka Rozlanego z Dużych Komórek B o wysokim wskaźniku proliferacji leczonych w Centrum Onkologii w latach 1996-2007.

Mimo znacznego postępu w wynikach leczenia chłoniaków agresywnych za pomocą chemioterapii i zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych ciągle otwartym zagadnieniem pozostaje pytanie, do jakiego momentu można intensyfikować tego typu terapie, aby toksyczność tego leczenia nie niweczyła potencjalnych korzyści takiego postępowania.

Dlatego też podjęcie przez doktorantkę tej tematyki uważam za zasadne i celowe.

Doktorantka analizowała materiał chorych leczonych w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1996-2007. Analiza dotyczyła przede wszystkim chorych z rozpoznaniem chłoniaka Burkitta i Burkitt-like (95 chorych) oraz agresywnych chłoniaków typu DLBCL, gdzie wyróżnikiem upoważniającym do agresywnej chemioterapii był wysoki wskaźnik proliferacyjny ($Ki > 95\%$) (13 chorych). Obserwacje kliniczne dotyczące odległych wyników doktorantka prowadziła do roku 2013. Analiza dotyczyła danych populacyjnych, klinicznych, laboratoryjnych i histopatologicznych.

Jednak zasadniczym celem pracy było porównanie skuteczności oraz toksyczności trzech wybranych schematów terapii w zależności od roku rozpoznania i przyjętego przez Klinikę schematu leczenia. Schemat LY-06 został zaproponowany przez brytyjską grupę określaną akronimem CODOX-M/IVAC i był stosowany w Instytucie Onkologii w latach 1996-99. Schemat LY-10 to zmodyfikowany schemat CODOX-M/IVAC, w którym około dwukrotnie zmniejszono dawkę metotrexatu. Ten schemat leczenia stosowano w latach 1999-2002. Trzecim analizowanym programem był program GMALL stosowany w latach 2004-2007, którego głównym wyróżnikiem było dołączenie przeciwciała anty CD 20 - rituksymabu oraz wysokie dawki arabinozydu cytozyny. I tak w grupie chorych leczonych wg schematu LY06 było 57 chorych, w grupie leczonych wg schematu LY10 29 chorych a w grupie GMALL 22 chorych.

5-letni okres wolny od progresji (PFS) najlepszy okazał się dla chorych leczonych wg schematu GMALL i osiągnęło go 77% chorych. Schemat stosowany w pierwszym analizowanym okresie LY06 okazał się lepszy, bo osiągnęło 75% chorych w porównaniu do schematu stosowanego w drugim okresie -LY10, gdzie 5-letni PFS osiągnęło jedynie 41% chorych.

W badanej grupie (108 chorych) odnotowano 39 zgonów, co stanowi 36% chorych. Główną ich przyczyną była progresja lub nawrót chłoniaka (26 chorych - 24%). Toksyczność była przyczyną zgonu u 6 chorych leczonych wg schematu LY06 i jednego chorego z grupy leczonych wg schematu LY10.

Prezentowana do oceny rozprawa ma charakter nieindeksowanej monografii liczącej aż 182 strony maszynopisu. Pracę poprzedza 10 stronicowy wykaz skrótów. Wstęp liczy aż 52 stron maszynopisu i zgodnie z podaną numeracją składa się z trzech niezależnych części numerowanych od 1 do 3, co uważam za niezgodne z logiką tworzenia tego typu rozpraw.

Ze względu na olbrzymi postęp jaki dokonał się w diagnostyce immunohistoche-

micznej i molekularnej oraz kolejne klasyfikacje chłoniaków a także zmieniające się możliwości terapeutyczne; ta obfitość tekstu jest w pewnym stopniu uzasadniona. Jednakże analizowany materiał kliniczny ma charakter retrospektywny to część informacji nie wydaje się w pełni zasadna. Część dotycząca nowych możliwości terapeutycznych bardziej pasowałaby do Dyskusji niż do Wstępu.

Cele pracy zawarte w 3 punktach jasno wytyczają przedmiot badań autorki.

W rozdziale Materiał i Metody (12 stron) opisano badaną grupę chorych oraz stosowane programy leczenia. Dokładne schematy, bardzo istotne dla czytającego, znalazły się w uzupełnieniu na końcu pracy zamiast w omawianym rozdziale 5. Wyniki przeprowadzonej analizy przedstawiono w rozdziale 6, który liczy 35 stron. Dyskusja liczy 31 stron.

Pracę kończy 7 wniosków. Wszystkie one są wynikiem starannie przeprowadzonej analizy i własnych obserwacji. Jednak za najbardziej istotne uważam, że doktorantka potwierdziła, że dodanie przeciwciała anti CD 20 bardzo poprawiło wyniki leczenia chorych z chłoniakiem Burkitta jednocześnie nie zwiększając jego toksyczności. Doktorantka zwróciła też uwagę na fakt, że wysoki wskaźnik proliferacji ($Ki > 95\%$) nie może być obecnie jedynym kryterium upoważniającym do leczenia chłoniaków DLBCL takiego jak w chłoniaku Burkitta. Do tego potrzebne są badania rearanżacji genów C-MYC, BCL-2 i BCL-6 pozwalające na rozpoznanie HGBL o fenotypie ABC i HGBL-DH. Dla tych chorych bardziej adekwatne będzie jednak leczenie wg protokołu DA-EPOCH.

Praca zawiera 115 pozycji właściwie dobranej literatury, z czego 20 pozycji (17%) pochodzi z ostatnich pięciu lat. Ponadto praca zawiera 50 tabel i 26 rycin.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa lek. Katarzyny Domańskiej-Czyż ma charakter analizy retrospektywnej danych z ośrodka, który jest ośrodkiem referencyjnym dla leczenia chłoniaków Burkitta w Polsce, co pozwoliło na zebranie dużego materiału chorych z tymś osłabionym i rzadkim rozpoznaniem. Uważam, że analiza taka ma walory dydaktyczne, jak i naukowe. Omawianie tego tematu w dobie nowej edycji klasyfikacji chłoniaków WHO - 2016, kiedy tylko część chorych diagnozowana była w oparciu o pierwszą edycję klasyfikacji WHO z roku 2001, było dla doktorantki zadaniem trudnym i spowodowało pewne przeładowanie informacyjne rozprawy. Szkoda, że materiał Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego z lat późniejszych (po roku 2007) dotyczący tej tematyki nie został włączony do analizy. Według mnie fakt wspólnej publikacji (Hoelzer D., Walewski J. Et al, Blood 2014) nie stanowił przeszkody w dołączeniu tego materiału do ocenianej rozprawy.

Mimo pewnych uwag, które przedstawiłem, uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, określone w art.13 ust 3 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku.

Wnoszę przeto do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lek. Katarzyny Domańskiej-Czyż do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Andrzej Hellmann
specjalista chorób wewnętrznych,
hematologii i transplantologii klin.
1565894