



Białystok, dnia 26.07.2019 r.

**Ocena rozprawy doktorskiej
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
proliferaacji leczonych w Centrum Onkologii w latach 1996-2007”**

**lek. Katarzyny Domańskiej - Czyż
z Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego
Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie**

Lek. Katarzyna Domańska - Czyż podjęła ważny dla onkologów klinicznych i hematologów temat optymalizacji sposobu leczenia chorych na chłoniaki o wysokiej frakcji proliferacyjnej. W wykonanych analizach skupiła się na dość rzadkich nowotworach układu chłonnego, a mianowicie na chłoniaku Burkitta (*Burkitt lymphoma*, BL), chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) o wysokim wskaźniku proliferacji (WP) oraz chłoniaku typu Burkitta/atypowym chłoniaku Burkitta/chłoniaku o cechach pośrednich między chłoniakiem Burkitta a DLBCL (BLL). Powyższe choroby nowotworowe wykazują różnice w zakresie morfologii i biologii molekularnej, natomiast cechuje je podobny przebieg kliniczny i frakcja komórek proliferujących wynosząca >95%. Aktualnie na świecie prowadzone są zaawansowane badania naukowe nad optymalnym sposobem leczenia chorych na agresywne chłoniaki B-komórkowe. W badaniach tych bierze

udział Klinika Nowotworów Układu Chłonnego COI, kierowana przez promotora niniejszej rozprawy doktorskiej – Prof. Jana Walewskiego, która prowadzi ożywioną współpracę z grupami badawczymi w Niemczech i Wielkiej Brytanii, a także aktywnie uczestniczy w międzynarodowych badaniach klinicznych nad leczeniem chorych na chłoniaki. Temat pracy doktorskiej lek. Katarzyny Domańskiej - Czyż jest bardzo aktualny i w pełni uzasadniony.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska ma formę monografii, zawierającej 182 strony wydruku komputerowego. Spis treści sugeruje, że w skład dysertacji wchodzi 17 rozdziałów. Rozdziały 2 i 3 są *de facto* podrozdziałami rozdziału 1, tj. „Wstępu”. Z kolei rozdziały 7 i 8 są częścią rozdziału 6, tj. „Wyników”. Przyjęty przez doktorantkę układ pracy utrudnia nieco percepcję tekstu, który zdecydowanie łatwiej byłoby śledzić w przypadku klasycznego układu rozprawy. Doktorantka zamieściła bardzo obszerny, bo liczący aż 8 stron, wykaz stosowanych skrótów, który jest bardzo przydatny w czasie lektury niniejszej dysertacji.

Zasadniczą część rozprawy rozpoczyna okazały, zawarty na 51 stronach wydruku komputerowego „Wstęp”, w którym autorka wnikliwie opisała przegląd zmieniających się na przestrzeni półwiecza (począwszy od 1966 r.) klasyfikacji patomorfologicznych BL i DLBCL. Uwzględniła rolę klasycznych technik barwienia hematoksyliną i eozyną, ale też nowsze metody – immunohistochemię, cytometrię przepływową, cytogenetykę, FISH i techniki molekularne w rozpoznawaniu tych chłoniaków. Kolejną część tego rozdziału doktorantka poświęciła patogenezie BL i DLBCL, a także ich występowaniu i obrazowi klinicznemu. W następnych podrozdziałach lek. Katarzyna Domańska - Czyż odniosła się do oceny stopnia klinicznego zaawansowania choroby i odpowiedzi na zastosowane leczenie. Opisała także szczegółowo czynniki rokownicze. W ostatniej, najbardziej zasobnej w informacje części „Wstępu” autorka bardzo wnikliwie i dogłębnie odniosła się do strategii leczenia chorych na BL, BLL i DLBCL. Osobne podrozdziały poświęciła kwestii leczenia

choroby odpornej i nawrotowej oraz znaczeniu auto- i allotransplantacji, a także nowym lekiem. „Wstęp” zamknęła 2,5 - stronicowym podsumowaniem. We „Wstępie” autorka zamieściła szereg czytelnych tabel, które odnoszą się do kolejnych podrozdziałów. Niestety, pewnym mankamentem jest ich numeracja. Autorka przyporządkowała im bowiem numery odpowiadające numerom podrozdziałów (np. Tab.2.2.a lub Tab. 3.1.b.), a nie numery zgodne z kolejnością pojawiania się tabel w tekście – co jest powszechnie przyjęte w tego typu rozprawach. Reasumując, „Wstęp” jest rozległy, bardzo zasobny w dobrze dobrane dane z piśmiennictwa i *per se* może stanowić ciekawy artykuł poglądowy. Bez wątpienia właściwie przygotowuje czytelnika do lektury dalszej części rozprawy.

Lek. Katarzyna Domańska – Czyż zdefiniowała 3 cele pracy, jak poniżej:

1. 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 1996-200
2. Ocena wpływu wybranych czynników populacyjnych, klinicznych, laboratoryjnych i histopatologicznych na ryzyko progresji/nawrotu oraz ryzyko zgonu (czynniki prognostyczne dla PFS i OS) u chorych na BL/BLL/DLBCL leczonych wg programów LY06, LY10 i GMALL2002
3. Ocena toksyczności leczenia kolejnymi programami LY06, LY10 i GMALL2002 wg „Powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych wersja 3.” (*Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3 CTCAE v.3*)

W kolejnej części, „Materiał i metody”, obejmującej 12 stron wydruku komputerowego, doktorantka szczegółowo scharakteryzowała grupę badaną, składającą się ze 108 chorych hospitalizowanych w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego w latach 1996-2007, u których rozpoznano - zgodnie z kryteriami obowiązujących w danym okresie klasyfikacji histopatologicznych (klasyfikacja WF, REAL i WHO 2001) - następujące typy

chłoniaków: chłoniaka Burkitta, chłoniaka typu Burkitta/atypowego chłoniaka Burkitta/chłoniaka o cechach pośrednich między chłoniakiem Burkitta a DLBCL (określanego w rozprawie jako BLL), a także DLBCL o wysokim wskaźniku proliferacji bliskim 100%. Z analizy wyłączono chorych, którym podano 1 kurs terapii COP lub CHOP, a także chorych HIV+. Należy podkreślić, że jest to duży i reprezentatywny materiał kliniczny. Autorka w dalszej części tego rozdziału opisała zasady ustalania rozpoznania oraz zamieściła szczegółowe informacje na temat poszczególnych protokołów leczenia chorych objętych analizą. Przedstawiła także zasady oceny wyników leczenia i toksyczności, sposób określania stopnia zaawansowania klinicznego choroby oraz międzynarodową skalę prognostyczną. W tej części znalazły się również opisy zastosowanych metod statystycznych (tj. metody analizy przeżycia Kaplana-Meiera, testu Log-rank dla porównania przeżyć w dwóch grupach pacjentów oraz metody analizy regresji proporcjonalnego hazardu Coxa). Analizy statystyczne doktorantka przeprowadziła za pomocą pakietu statystycznego STATISTICA 12. Część „Materiał i metody” wskazuje na rzetelne podejście lek. Katarzyny Domańskiej – Czyż do przeprowadzonych analiz i nie budzi zastrzeżeń recenzenta.

Rozdział „Wyniki” jest również bardzo zasobny w informacje. Został przedstawiony na 36 stronach. Jest bogato ilustrowany i tabelaryzowany, przy czym numeracja rycin nie odbiega od zwyczajowo przyjętej, zaś numeracja tabel jest zgodna z numeracją podrozdziałów, co nieco w pewnej mierze utrudnia zadanie recenzentowi. Autorka zaczyna rozdział od charakterystyki objętych badaniem chorych i sposobu ich leczenia, a następnie przechodzi do omówienia odpowiedzi na leczenie, przeżyć całkowitych (OS) 5-letnich, 2-letnich i jednorocznych oraz czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w zależności od zastosowanego protokołu leczenia, rodzaju chłoniaka i grup ryzyka. W dalszej części rozdziału zawarta jest charakterystyka przyczyn zgonów chorych objętych analizą uwzględniająca zgony związane z progresją lub nawrotem choroby, związane z leczeniem, a

także zgony pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję choroby. Kolejne podrozdziały poświęcone są ocenie toksyczności leczenia i czynnikom rokowniczym dla OS i PFS w całej badanej grupie chorych, a także u chorych leczonych wg poszczególnych protokołów chemioterapii, tj. LY06, LY10 i GMALL2002. Liczne kolorowe ryciny (26) i czytelne tabele (23), ułatwiają poruszanie się w bogatym zbiorze danych zawartych w tej części rozprawy.

Wszechstronna i wyczerpująca dyskusja zamieszczona na 31 stronach zawiera liczne, a zarazem właściwe odniesienia do piśmiennictwa. Autorka umiejętnie i krytycznie konfrontuje w tej części dysertacji wyniki badań własnych z informacjami podanymi przez innych badaczy.

Rozprawę wieńczy 7 wniosków, które po części są powtórzeniem wyników. Lek. Katarzyna Domańska - Czyż wykazała, że w leczeniu chorych na BL, BLL i DLBCL najskuteczniejsze były programy GMALL2002 i LY06, przy czym śmiertelność związana z leczeniem była przyczyną zgonów 10% chorych leczonych wg programu LY06 (była to 1/3 wszystkich zgonów). Z kolei, u chorych leczonych GMALL2002 nie wystąpiły zgony związane z powikłaniami leczenia. Optymalnym sposobem leczenia chorych na BL, BLL i DLBCL o WP >95% okazał się zatem program GMALL2002. Co ciekawe, rodzaj leczenia nie był niezależnym czynnikiem rokowniczym dla OS i PFS. W grupie leczonej wg protokołu LY10 najważniejszym, niezależnym czynnikiem rokowniczym dla OS i PFS było zajęcie szpiku. Wnioski sformułowane przez doktorantkę są zbyt opisowe, warto byłoby im nadać bardziej zwięzłą formę.

Piśmiennictwo obejmuje 115 właściwie dobranych pozycji, w przeważającej części zagranicznych. Mankamentem jest niejednorodny i dość przypadkowy sposób jego zapisu.

Przydatnym dla czytających tę rozprawę może okazać się zamieszczony na końcu dysertacji suplement, w którym znalazły się opisy różnych programów chemioterapii wraz z ich modyfikacjami, a także dodatkowe, niezamieszczone wcześniej informacje, odnoszące się

do charakterystyki objętych badaniem chorych, jak również dodatkowe analizy czynników rokowniczych dla OS i PFS.

Praca doktorska lek. Katarzyny Domańskiej - Czyż jest opracowaniem ciekawym i pożytecznym. Wzbogaca wiedzę o leczeniu chorych na chłoniaki agresywne i prezentuje pewną wartość aplikacyjną. Spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Przedłożoną mi do oceny rozprawę oceniam wysoko i wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Institutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie o dopuszczenie lek. Katarzyny Domańskiej - Czyż do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Onkologii

of. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz