



Prof. zw. dr hab. med. Wojciech P. Polkowski
Kierownik Katedry Onkologii i Kliniki
Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 22 listopada 2019 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Elżbiety Byliny pt.
Analiza czynników kliniczno - patologicznych i molekularnych związanych z
nawrotami nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) -
ocena wiarygodności różnych systemów klasyfikacji ryzyka.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*; GIST) są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego, wywodzącymi się najprawdopodobniej z prekursorów komórek (Cajala) „rozzrusznikowych” ruchów perystaltycznych jelit. Warunkiem rozpoznania GIST jest stwierdzenie w badaniu histopatologicznym guza nadekspresji błonowego receptora kinazy tyrozynowej (KIT) metodą immunohistochemiczną (CD117). Badania molekularne wykonywane w GIST wykazują obecność mutacji w genach kodujących receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej, KIT lub PDGFRA, które występują w sposób wykluczający się, tzn. nie występują w obu genach jednocześnie. Większość (ok. 70%) mutacji KIT występuje w eksonie 11, rzadziej (6–8%) w eksonie 9. Mutacje PDGFRA występują głównie w eksonie 18, i rzadziej – w 11. Podstawową metodą leczenia pierwotnych GIST jest chirurgia. U chorych z dużym ryzykiem nawrotu choroby stosowane jest leczenie adiuwantowe drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej – imatynibem, które powinno być prowadzone przez 3 lata po operacji. W przypadku nieoperacyjnego nawrotu lub rozsiewu choroby podstawą

terapii jest również leczenie imatynibem w pierwszej linii, w kolejnych zaś stosuje się sunitynib, regorafenib lub sorafenib. Diagnostyka molekularna oraz planowania leczenia chorych na GIST powinny być prowadzone w ośrodkach referencyjnych. Pomimo to u blisko połowy chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, pod postacią przerzutów do wątroby i/lub śródtrzewnowych. Dotychczas znane systemy oceny ryzyka nawrotu GIST po leczeniu chirurgicznym (przedstawione przez autorkę we wstępie, str. 7-19; Tabela 7) uwzględniają trzy parametry: lokalizację, wielkość (cm) i liczbę mitoz w badaniu histo-patologicznym. Pomimo wcześniejszych prób (TNM AJCC) żaden z proponowanych systemów nie włącza jednak statusu mutacji jako jednego z czynników ryzyka. Dlatego podjęcie przez doktorantkę oceny, który z aktualnie używanych systemów najlepiej przewiduje ryzyko nawrotu oraz czy i jakie znaczenie ma dołączenie do systemu oceny ryzyka statusu mutacji, jest poznawczo uzasadnione i może mieć realne zastosowanie w praktyce klinicznej. Doktorantka jasno sformułowała cele swojej analizy (str. 20): 1) przeżyć wolnych od nawrotu choroby (DFS); 2) przeżyć całkowitych (OS); 3) profilu molekularnego GIST; 4) wiarygodności klinicznej różnych klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu choroby po leczeniu radykalnym, a także 5) podjęła próbę nowej klasyfikacji uwzględniającej genotyp pierwotnego GIST. Szkoda, że brak jest danych o ocenie mutacji u 42% chorych.

Autorka nowatorsko analizuje znaczenie rokownicze genotypu pierwotnego guza u chorych na GIST, skupiając się na grupie chorych z pośrednim ryzykiem nawrotu GIST, czyli grupie która może nastęrczyć trudności terapeutyczne w kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych. Grupa ta mogłaby odnieść korzyści jeśli do klasyfikacji nawrotu choroby włączono by status mutacji pierwotnego GIST. W ten sposób autorka zmierza do poprawy wiarygodności klasyfikacji ryzyka nawrotu choroby po resekcji GIST. Jej praca może być zastosowana klinicznie w leczeniu GIST. Układ pracy jest czytelny i wzbogacony użytecznymi wykresami. Przedstawienie wyników odpowiada układowi

dyskusji, z której wynikają wnioski. Przedstawienie analizy czynników wpływających na OS u chorych po resekcji pierwotnego GIST należy do nielicznych w piśmiennictwie.

Dokładnego wyjaśnienia wymaga skąd autorka wzięła dane dotyczące przeżycia pacjentów w grupie badanej, na jakiej podstawie wyliczyła krzywe przeżycia. W rozdziale *Materiał i Metody* autorka pisze, że „dane o chorych i ich leczeniu uzyskano na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów, natomiast dane dotyczące przeżyć chorych pochodziły z Krajowego Rejestru Nowotworów”. Podczas gdy na str. 27 pisze "DFS obliczono od daty resekcji GIST do daty nawrotu miejscowego, daty przerzutów odległych choroby lub daty ostatniej obserwacji. OS obliczono od daty resekcji do daty ostatniej obserwacji lub zgonu", a na str. 37/38 przedstawia OS szacowany metodą Kaplana-Meiera.

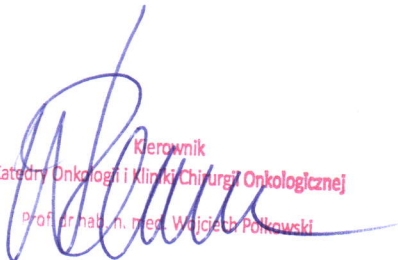
Uściślenia wymaga rozbieżność co do daty zakończenia naboru chorych do analizy. Na str. 21 autorka podaje, że "analizowana grupa chorych ... leczonych radykalnie chirurgicznie w latach 2001-2011", a na str. 27 pisze "jako końcową datę operacji pacjentów włączonych do analizy przyjęto **grudzień 2010**".

Nie umniejsza to wartości pracy, którą oceniam bardzo wysoko.

Rozprawa kończy się 4 wnioskami, które wynikają z uzyskanych wyników badań i odpowiadają założonym celom pracy. We wniosku 2 nie należy podawać wartości p, a wystarczającym jest wymienienie czynników istotnych statystycznie. Za szczególnie wartościowe uważam wnioski 3 i 4, których zastosowanie praktyczne w klinice może przyczynić się do poprawy wyników leczenia poprzez jego indywidualizację, uwzględniającą profil molekularny GIST.

Dla formalności podaję, że praca liczy 80 stron, zawiera 35 rycin i 15 tabel, opatrzona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim. Autorka przytoczyła i poprawnie zacytowała 96 pozycji piśmiennictwa, uwzględniając prace autorów polskich.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych mgr Elżbiety Byliny pt. *Analiza czynników kliniczno - patologicznych i molekularnych związanych z nawrotami nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) - ocena wiarygodności różnych systemów klasyfikacji ryzyka* odpowiada wymaganiom stawianym tego rodzaju pracom i dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie wniosek o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Kierownik
Katedry Onkologii i Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Polkowski