



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4
tel. (071) 784-25-76 fax (071) 784-01-12

Wrocław, 15.01.2019

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Pawła Szwedyka "Charakterystyka
kliniczna i ocena wyników leczenia chorych na chłoniaka z dużych komórek B
bogatego w limfocyty T/ histiocyty (THRLBCL).**

Chłoniak rozlany z dużych komórek B jest najczęstszym agresywnym chłoniakiem w Europie i USA. Jest to choroba heterogenna, a nowa klasyfikacja WHO wprowadza kilkanaście podtypów tej choroby uwzględniające różnice biologiczne, molekularne i kliniczne. Chłoniak z dużych komórek B bogaty w limfocyty/histiocyty (T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma, THRLBCL) jest rzadkim podtypem chłoniaka z dużych komórek B występującym głównie u mężczyzn i rozpoznawanym przeważnie w stadium zaawansowania III/IV. Choroba ta stanowi około 10% przypadków chłoniaka z dużych komórek B. Diagnoza tego podtypu jest trudna, w obrazie histologicznym obecne są rozproszone, duże limfocyty B CD20(+), które mogą stanowić mniej niż 10% utkania węzła chłonnego. Dominują natomiast małe limfocyty T i lub histiocyty. Proporcje między tymi komórkami są zmienne. Uważa się, że istnieje biologiczne podobieństwo pomiędzy THRLBCL a podtypem guzkowym bogatym w limfocyty chłoniaka Hodgkina NLPHL. Przy czym THRLBCL stanowi bardziej agresywną formę choroby, a NLPHL postać indolentną. Oprócz NLPHL choroba może być mylnie rozpoznawana jako chłoniak T komórkowy. Leczenie THRLBCL, podobnie jak innych chłoniaków z dużych komórek B opiera się na protokole R-CHOP. Dotychczasowe dane z literatury dotyczące wyników leczenia THRLBCL mają charakter retrospektywny i są niekiedy sprzeczne. Nie zawsze ten podtyp chłoniaka uchodzi za gorzej

rokujący. Wg różnych autorów 5-letni przeżycie waha się od 46 do 75%. Brakuje natomiast analiz, które oceniałyby cechy kliniczne i wyniki leczenia THRLBCL w polskiej populacji. Wszystko to sprawia, że podjęty przez Doktoranta temat pracy jest ważny i niezwykle aktualny.

Przedstawiona mi do oceny praca liczy 76 strony i posiada typowy, ogólnie przyjęty układ składając się z rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, bibliografia, streszczenie, spis tabel i rycin.

Pracę otwiera wprowadzenie, w którym Autor na 16 stronach przedstawił przegląd aktualnego piśmiennictwa i scharakteryzował badaną problematykę. Omówił współczesną klasyfikację chłoniaka rozlanego z dużych komórek B ze szczególnym uwzględnieniem THRLBCL. Omawiając klasyfikację DLBCL warto byłoby wspomnieć o najnowszej propozycji podziału molekularnego. W zależności od ekspresji MYD88^{L265P}, CD79B, NOTCH2, BCL6, EZH2 i BCL2 wyróżniono cztery podtypy DLBCL: BN2 i EZB z korzystnym rokowaniem i źle rokujące podtypy MCD i N1. Wydaje się bowiem, że obecnie to właściwości molekularne chłoniaków będą odgrywać coraz większą rolę w ustalaniu rokowania i planowaniu leczenia. W dalszej części Autor podsumowuje możliwości terapeutyczne i klasyfikacje prognostyczne DLBCL. W rozdziale tym Doktorant dowiódł, że posiada szeroką wiedzę na temat chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B. Rozdział ten jest dobrym przygotowaniem i stanowi racjonalne uzasadnienie dla przeprowadzonych badań.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i przejrzysty, właściwie charakteryzując hipotezę badawczą. Autor podjął się charakterystyki klinicznej chorych na THRLBCL oraz porównania wyników leczenia w odniesieniu do DLBCL NOS. Jednym z celów pracy było też określenie czynników prognostycznych u chorych na THRLBCL. To ostatnie zadanie wydaje mi się trudne do zrealizowania biorąc pod uwagę relatywnie niewielką grupę badaną i heterogenność terapii (dodatkowa radioterapia, konsolidacja ASCT), a także długi okres analizy retrospektywnej (dane pochodzą z okresu 11 lat).

W rozdziale „Materiał i metody” Autor opisuje badaną populację oraz zastosowaną metodykę badań. Analizie retrospektywnej poddano 47 pacjentów z rozpoznaniem THRLBCL leczonych w latach 2003-2014 w pięciu ośrodkach należących do PLRG. Grupę kontrolną stanowiło 229 pacjentów z DLBCL NOS. Autor dokonał porównania charakterystyki klinicznej, czynników prognostycznych oraz wyników leczenia THRLBCL w odniesieniu do DLBCL NOS. Zastosowane metody badawcze zostały opisane w sposób wyczerpujący i nie budzący wątpliwości.

Wyniki przedstawiono na 16 stronach, przekonująco dokumentując je licznymi rycinami wykresami i tabelami. Sposób prezentacji rezultatów jest szczegółowy i precyzyjny. W uzupełnieniu sugerowałbym aby w ocenie wpływu czynników prognostycznych na osiągnięcie CR, na ORR i OS uwzględnić także aktywność LDH. Pominięcie tego parametru przy wzięciu pod uwagę wszystkich innych składników IPI jest dla mnie niezrozumiałe.

Uzyskane rezultaty zostały poddane wszechstronnej analizie w rozdziale „Dyskusja”. Autor sprawnie i kompetentnie omówił wyniki własnych badań w kontekście prac innych autorów. W rozdziale tym widać dobrą znajomość przedmiotu, w tym także literatury dotyczącej badanych zagadnień. Wydaje się jednak, że Doktorant mógłby jeszcze w tym rozdziale pogłębić interpretację uzyskanych wyników. I tak np. czy gorszy stan sprawności, obecność objawów systemowych i wyższe stadium zaawansowania chorych z THRLBCL w porównaniu do grupy kontrolnej może wynikać z opóźnionego rozpoznania wynikającego z trudności w ocenie histopatologicznej? Zwraca także uwagę wysoki odsetek wczesnych zgonów w grupie badanej – 4 przypadki co stanowi 10%. Można przypuszczać, że mogły one dotyczyć chorych w złym stanie sprawności wg ECOG, u których nie stosowano prefazy przed R-CHOP, co jeszcze kilka lat temu nie stanowiło standardu postępowania. Innym interesującym zjawiskiem, które wymagałoby komentarza jest niski odsetek CR (45%) u chorych z niskim IPI (0-2). Ostatnia analiza retrospektywna z USA obejmująca 270 chorych z THRLBCL wskazuje na cechy kliniczne zbliżone do wyników uzyskanych przez Doktoranta (dominują mężczyźni z zaawansowanym stadium

klinicznym), jednak wyniki terapii są zdecydowanie lepsze z 3 letnim OS wynoszącym 72%, zbliżonym do grupy kontrolnej DLBCL.

Omawiając perspektywy leczenia THRLBCL należałoby wspomnieć, że podobieństwo histologiczne z chłoniakiem Hodgkina stanowi teoretyczną przesłankę do zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych np. niwolumabu. Przeciwciała antyPD1 odgrywają obecnie niezwykle ważną rolę w terapii nawrotowego/opornego chłoniaka Hodgkina. Wydaje mi się, że ten aspekt nie został przez Doktoranta dość mocno wyeksponowany. Być może warto byłoby przeprowadzić takie badanie kliniczne w ramach PLRG.

Zakończenie stanowią trzy wnioski wynikające z założeń pracy i logicznie z przeprowadzonych analiz. Negatywny wniosek nr 2 dotyczący czynników prognostycznych dla THRLBCL, jak wspomniałem na wstępie, może wynikać ze zbyt ambitnego założenia w odniesieniu do grupy 47 chorych.

Praca jest zredagowana w sposób poprawny, napisana językiem jasnym i zrozumiałym oraz uzupełniona przejrzystymi rycinami i tabelami.

Wszystkie wymienione wyżej uwagi nie mają istotnego wpływu na wysoką ocenę wartości merytorycznej pracy. Mogą być one z łatwością poprawione podczas przygotowania pracy do druku. Uzyskane wyniki zasługują bowiem na publikację. W realizacji pracy Doktorant wykazał się dojrzałością naukową, umiejętnością korzystania z piśmiennictwa, planowania badań, ich realizacji z doborem odpowiednich metod badawczych oraz krytycznej analizy poczynionych obserwacji. Mimo ograniczeń związanych z retrospektywnym charakterem pracy jest ona pierwszym polskim podsumowaniem charakterystyki klinicznej i wyników leczenia THRLBCL

Podsumowując, przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Pawła Szwedzkiego „Charakterystyka kliniczna i ocena wyników leczenia chorych na chłoniaka z dużych komórek B bogatego w limfocyty T/ histiocyty (THRLBCL)” stanowi samodzielne, oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na dużą teoretyczną wiedzę Doktoranta oraz umiejętność prowadzenia pracy naukowej. Tym samym praca ta spełnia wszystkie metodologiczne i

merytoryczne wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lek. med. Pawła Szwedyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

Handwritten signature of Tomasz Wróbel in black ink.