

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Pawła Szwedyka

Pt.:

„Charakterystyka kliniczna i ocena wyników leczenia chorych na chłoniaka z dużych komórek B bogatego w limfocyty T/histiocyty (THRLBCL)”

W przedstawionej mi do recenzji pracy Doktorant podejmuje próbę oceny charakterystyki klinicznej, określenia czynników prognostycznych i efektów współcześnie stosowanego leczenia chłoniaka z dużych komórek B bogatego w limfocyty T/histiocyty (THRLBCL). Badanie miało charakter retrospektywny i obejmowało populację chorych leczonych w sześciu polskich ośrodkach onkohematologicznych we współpracy z Polską Grupą Badawczą Chłoniaków (PLRG).

Chłoniaki należą do jednych z częściej występujących nowotworów, z zauważalną tendencją wzrostową ich ilości w ostatnich latach. Nowotwory te charakteryzują się klonalnym rozrostem niedojrzałych lub dojrzałych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności NK. Jednymi z najczęściej występujących chłoniaków nieziarniczych, w tej heterogennej po względem klinicznym grupie chorób, są chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL), stanowiące około 30-40% wszystkich nowotworów układu chłonnego. Jednym z podtypów histologicznych DLBCL jest chłoniak THRLBCL, nowotwór, który w opisach literaturowych kojarzony jest ze złym rokowaniem i odmienną prezentacją kliniczną. Do tej pory brak było prac prezentujących charakterystykę kliniczną pacjentów z THRLBCL w populacji polskiej. Z uwagi na powyższe uważam, iż temat podjętej rozprawy doktorskiej jest jak najbardziej zasadny i niezmiernie ciekawy.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma typowy układ tego typu prac i obejmuje wstęp, przedstawienie celów podjętej pracy, opis materiałów i metod, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Rozprawę uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel oraz 84 pozycje piśmiennictwa (w większości bardzo aktualne). Wstęp natomiast poprzedzony jest wykazem użytych w tekście skrótów. Całość rozprawy liczy 76 stron.

We wstępie Doktorant opisuje w sposób zwięzły występowanie, patogenezę oraz klasyfikację chłoniaków, określa cechy histopatologiczne oraz kliniczne charakteryzujące chłoniaki DLBCL z wyróżnieniem rozrostów THRLBCL. Wstęp zawiera również zagadnienia związane

ze współczesną diagnostyką, przegląd stosowanych schematów leczenia, jak i czynników prognostycznych chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Wszystkie te zagadnienia opisane są w sześciu podrozdziałach, a ich zawartość wprowadza czytelnika w tematykę poruszaną w dalszej części rozprawy doktorskiej.

Cele pracy zostały przedstawione zwięźle i zawierają ocenę charakterystyki klinicznej THRLBCL w porównaniu z DLBCL, określenie czynników prognostycznych THRLBCL oraz porównanie wyników leczenia THRLBCL z DLBCL NOS w erze immunochemioterapii.

Rozdział „Materiał i metody” obejmuje przedstawienie kryteriów wyboru populacji chorych do analizy, parametrów uwzględnionych w ocenie charakterystyki klinicznej pacjentów, w tym czynników prognostycznych, jak również opis stosowanych metod analizy statystycznej. Wszystkie zastosowane testy statystyczne były odpowiednio dobrane do rodzaju zgromadzonych zmiennych oraz do pytania klinicznego, któremu miały odpowiadać. Do analizy porównawczej charakterystyki klinicznej włączono wszystkich chorych z nowym rozpoznaniem THRLBCL oraz DLBCL NOS, jednakże w analizie porównawczej wyników terapii brano pod uwagę jedynie chorych leczonych immunochemioterapią o założeniu radykalnym (R-CHOP). W grupie leczonych pacjentów z THRLBCL przeprowadzono również analizę czynników prognostycznych. W ocenie odpowiedzi na leczenie stosowano kryteria IWC z 1999 roku. Nie wykorzystano natomiast zmodyfikowanej w 2007 roku klasyfikacji IWC Chesona, z uwagi na to, że wymaga ona uwzględnienia wyniku badania PET, którego to dostępność w Polsce do niedawna była ograniczona.

Wyniki przeprowadzonych analiz zostały opisane przez Doktoranta w tekście rozdziału w sposób zwięzły i uporządkowany, a przedstawienie ich dodatkowo w formie 16 przejrzystych tabel oraz 5 rycin ułatwia zapoznanie się z nimi.

Porównanie charakterystyki klinicznej przeprowadzono pomiędzy grupą badaną 47 chorych z THRLBCL oraz grupę porównawczą 229 chorych z DLBCL NOS. Istotnie statystycznie różnice w grupie pacjentów z THRLBCL obejmowały: dominację płci męskiej, gorszy stan sprawności wg ECOG, wyższy stopień zaawansowania choroby przy rozpoznaniu wg Ann-Arbor, jak również zwiększony odsetek pacjentów z objawami ogólnymi, podwyższoną aktywnością LDH i zajęciem szpiku kostnego. Ponadto u osób z grupy badanej częściej stwierdzano więcej niż 2 wskaźniki prognostyczne IPI, co kwalifikowało tych chorych do grup pośrednio dużego i dużego ryzyka.

Przeprowadzono również ocenę wpływu czynników prognostycznych na osiągnięcie odpowiedzi u chorych leczonych radykalnie schematem R-CHOP. Nie wykazano znamiennego wpływu żadnego z analizowanych czynników na częstość uzyskiwania całkowitej remisji (CR)

natomiast wykazano tendencję do większego całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) u chorych z mniejszą niż 2 liczbą zmian pozawęzłowych. Nie stwierdzono jednak istotnego statystycznie wpływu żadnego z analizowanych czynników na prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (OS) i czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). W analizie wielowariantowej dokonano oceny wpływu podtypu histologicznego na szansę uzyskania CR oraz ryzyko zgonu z dopasowaniem do wartości IPI, jako zmiennej ciągłej. Wartość IPI znamienne statystycznie wpływa na szansę uzyskania CR i ryzyko zgonu, podczas gdy typ histopatologiczny chłoniaka wykazuje jedynie tendencje do gorszych wyników w THRLBCL, bez wpływu na ryzyko zgonu.

W kolejnym rozdziale, Doktorant podejmuje się dyskusji uzyskanych wyników z pracami innych autorów. Ten fragment pracy dowodzi dojrzałości Doktoranta w analizie problemu naukowego, który w obecnej rozprawie doktorskiej jest tożsamym z problemem klinicznym.

Należy podkreślić, iż przedstawiona analiza jest pierwszą pracą opisującą tę grupę badaną w populacji polskiej. Jest to również trzecia, co do wielkości badanej populacji, praca wśród dotychczas opublikowanych doniesień światowych. Trafnym uzupełnieniem dyskusji wyników jest przedstawienie perspektyw związanych z leczeniem pacjentów z THRLBCL.

Krytyczne podejście do uzyskanych wyników pozwala na wyciągnięcie ważnych klinicznie wniosków, zebranych w trzech punktach, będących konsekwencją przeprowadzonych analiz. Jednym z bardziej istotnych z klinicznego punktu widzenia wniosków jest stwierdzenie, że w chwili obecnej nie ma podstaw do różnicowania leczenia w zależności od podtypu chłoniaka, a mniejsza szansa uzyskania remisji w grupie THRLBCL, w erze rituksymabu, wynika z większego zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania.

Mimo dużego uznania dla przygotowania edytorskiego, staranności językowej oraz graficznej jak również wartości naukowej pracy zmuszony jestem przedstawić swoje uwagi, które w żaden sposób nie umniejszają mojej oceny.

We wstępie na wyjaśnienie zasługuje różna nomenklatura stosowana w opisie grup ryzyka wskazanych przez IPI a zawartych w tabeli 3 i 4 (odpowiednio grupy ryzyka: małego, pośrednio małego, pośrednio dużego, dużego – tabela 3 oraz niskie, niskie średnie, wysokie średnie, wysokie – tabela 4). W późniejszych rozdziałach stosowano nomenklaturę z tabeli 3. Ponadto odsetki chorych w poszczególnych grupach ryzyka, jak i odsetki 5-letnich przeżyć prezentowane w tabeli 4, wydają się pochodzić z publikacji Shipp i wsp. Z 1993 roku (*N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):987-94), którego to cytowania nie odnalazłem.

Przedstawiona w rozprawie grupa badana pochodziła z 6 ośrodków należących do PLRG, natomiast grupa porównawcza diagnozowana była i leczona jedynie w ośrodku macierzystym

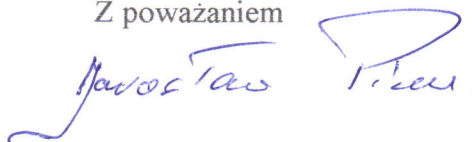
doktoranta. Interesujące byłoby zawarcie w pracy danych jaki odsetek stanowili pacjenci z THRLBCL wśród wszystkich zdiagnozowanych przypadków DLBCL w poszczególnych ośrodkach.

W opisie wyników doktorant przedstawia odsetek pacjentów z masywną postacią choroby tj. „bulky disease” jedynie w grupie badanej. W grupie porównawczej zaznaczono, iż brak jest danych by taką ocenę przeprowadzić, mimo iż do tej grupy włączani byli chorzy z własnego ośrodka Doktoranta. Rozumiejąc trudności związane z gromadzeniem danych w tak długim okresie, który obejmuje badanie (11 lat), czy i jakie przyczyny ograniczały określenie masywnej postaci choroby w tej grupie pacjentów z DLBCL NOS?

W rozdziale „Dyskusja” w tabeli 24. błędnie zostało przypisane cytowanie prac w kolumnie 3 i 5 (w kolumnie 3 powinno być [53] a w kolumnie 5 powinno być [52]). W dalszym tekście dyskusji cytowania te użyte zostały w sposób prawidłowy.

Jeszcze raz pragnę podkreślić, iż uwagi przedstawione powyżej w żaden sposób nie wpływają na moją pozytywną i wysoką ocenę pracy. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska pt. „Charakterystyka kliniczna i ocena wyników leczenia chorych na chłoniaka z dużych komórek B bogatego w limfocyty T/histiocyty (THRLBCL)” jest oryginalnym, samodzielnym opracowaniem, spełniającym warunki stawiane rozprawom doktorskim. Pragnę więc przedstawić wniosek wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lekarza Pawła Szwedyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Dr hab. Jarosław Piszcz

Klinika Hematologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku