



**INSTYTUT GRUŻLICY I CHOROÓB PŁUC
ZAKŁAD PATOMORFOLOGII**

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Renata Langfort, prof. nadzw.
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel.(48)(22) 43 12 257, fax (48)(22) 43 12 427

Praca na stopień doktora medycyny

Lek. med. Magdalena Knetki-Wróblewska

pt.: „Pierwotne nowotwory grasicy. Ocena wartości wybranych czynników prognostycznych”.

Promotor: Prof. nadzw. dr hab. med. Dariusz Kowalski

RECENZJA

Pierwotne nowotwory grasicy należą do niezwykle rzadkich zmian, które stanowią ok. 0,05% wszystkich nowotworów złośliwych.

W grupie tej wyróżnia się grasiczaki, raki grasicy i guzy neuroendokrynne (NETTs).

Najczęściej pojawiają się grasiczaki, które odpowiadają ok. 50% guzów śródpiersia u dorosłych. Są nowotworami o niskim i średnim stopniu złośliwości, zbudowanymi z komponentu nabłonkowego, który jest elementem nowotworowym i z występującego w różnej ilości komponentu limfocytarnego, głównie T komórkowego.

Grasiczaki na ogół zajmują przednie śródpiersie, rzadziej górne ale mogą pojawiać się także w pozostałych częściach śródpiersia, jak również we węzle i w miększu płuca, opłucnej, osierdziu, tarczycy, przytarczycach, szyi, co jest związane z przemieszczaniem się zawiązka grasicy w trakcie embriogenezy. Etiologia grasiczaków nie jest znana. Mogą występować w każdym wieku, ale szczyt zachorowań powiązany z występowaniem miastonii dotyczy osób w wieku 30-40 lat, natomiast bez miastonii na ogół 60-70 lat. Choroba z jednakową częstością pojawia się wśród kobiet jak i mężczyzn. Ok. 30% chorych nie wykazuje żadnych objawów, zmiana wykrywana jest przypadkowo, zwykle w trakcie badania rtg klatki piersiowej. U pozostałych zależą od wielkości guza.

Grasiczaki stanowią niezwykle zróżnicowaną grupę nowotworów zarówno pod względem morfologicznym jak i klinicznym.

Raki grasicy stanowią ok. 22% nowotworów nabłonkowych grasicy. Charakteryzują się

naciekającym wzrostem, różnorodną morfologią i atypią komórkową. W przeciwieństwie do grasiczaków, które swoją budową przypominają grasicę, raki histologicznie nie różnią się od postaci występujących w innych narządach. Najczęściej rozpoznawany jest rak płaskonabłonkowy.

Ze względu na rzadkość występowania, badania dotyczące nowotworów grasicy mają charakter retrospektywnych analiz, zwykle wieloośrodkowych, które pozwalają na zgromadzenie reprezentatywnej grupy chorych.

Trudności w ocenie grasiczaków są związane nie tylko z unikatowym charakterem materiału ale także ze zmieniającymi się klasyfikacjami histopatologicznymi, których celem jest znalezienie korelacji pomiędzy obrazem mikroskopowym, przebiegiem klinicznym choroby i rokowaniem. Tym większego znaczenia nabierają prace zmierzające się z tym zagadnieniem.

Rozprawa doktorska lek. med. Magdaleny Knetki-Wróblewskiej podejmuje tę niezwykle ważną i trudną tematykę.

Celem pracy Autorki było określenie prognostycznego znaczenia wybranych wskaźników klinicznych i laboratoryjnych, w odniesieniu do wskaźników przeżycia: czasu wolnego od nawrotu choroby, czasu do progresji choroby oraz czasu całkowitego przeżycia.

Autorka analizuje stopień zaawansowania wg Masaoka, typ histologiczny nowotworu, wiek i stopień sprawności chorych, występowanie chorób współistniejących, miastonii i innych chorób autoimmunologicznych na wymienione wskaźniki przeżycia.

Ocenia również aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie hemoglobiny i liczbę leukocytów oraz czynniki związane ze stosowanym leczeniem – stopień radykalności zabiegu operacyjnego (R0, R1, R2), leczenie uzupełniające, radioterapię i chemioterapię, jak również uwzględnia rodzaj stosowanej chemioterapii.

Rozprawa rozpoczyna się wstępem, w którym została umieszczona charakterystyka kliniczna, zasady diagnostyki nowotworów grasicy, ocena stopnia zaawansowania nowotworu, klasyfikacja histopatologiczna oraz aktualne metody leczenia.

Badanie obejmuje dużą grupę 188 chorych z rozpoznaniem pierwotnego nowotworu grasicy w retrospektywnym materiale z lat 1995 – 2015. Znalazło się w nim 92 mężczyzn i 96 kobiet, mediana wieku całej grupy wyniosła 54,3 lata. Istotne dane kliniczne Autorka uzyskała z dokumentacji medycznej chorych i przedstawiła w formie przejrzystej tabeli. Zebrała również informacje dotyczące przeżycia chorych i przyczyny zgonu.

Doktorantka analizowała stopień zaawansowania klinicznego choroby na podstawie wyników badań obrazowych, natomiast ostateczny stopień zaawansowania ustalała w oparciu o opisy badań histopatologicznych materiału uzyskanego w czasie tymektomii, stosując klasyfikację

Masaoka dla grasiczaków i TNM dla raków grasicy, natomiast dla całej badanej grupy tylko klasyfikację Masaoka. Typ histologiczny nowotworu Autorka oceniała według klasyfikacji WHO z 2004 r. W przypadkach, w których postać morfologiczna guza była określona według wcześniejszej klasyfikacji Mullera-Hermelinka, na podstawie opisu badania mikroskopowego przyporządkowywała ją do jednej z kategorii WHO.

W grupie chorych poddanych chemioterapii neoadjuwantowej lub paliatywnej oceniała obiektywną odpowiedź w oparciu o obraz TK wg kryteriów RECIST 1.1.

Najobszerniejszą część pracy stanowią wyniki, udokumentowane tabelami (15) i rycinami (43) przedstawiającymi przede wszystkim skumulowane prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych oszacowane metodą Kaplana-Meiera wobec wybranych czynników klinicznych, laboratoryjnych i zastosowanego leczenia.

Wyniki zostały bardzo szczegółowo omówione, a ich podsumowaniem jest osiem, najistotniejszych wniosków, które są zgodne z postawionymi celami badawczymi.

Recenzowana praca obejmuje łącznie 112 stron i zawiera typowy układ: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników oraz wnioski i podsumowujące streszczenie. Praca kończy się podaniem spisu 126 pozycji wykorzystanego piśmiennictwa, dobrane bardzo starannie i adekwatnie do badanego zagadnienia, wykazem stosowanych skrótów i trzema załącznikami, w których zostały umieszczone definicje dotyczące przyjętych punktów końcowych (czasu przeżycia całkowitego, czasu wolnego od nawrotu choroby i czasu do progresji choroby), kryteriów oceny odpowiedzi RECIST 1.1 oraz stanu sprawności według WHO.

Sposób przygotowania pracy jest przejrzysty, nie budzi zastrzeżeń pod względem stylu, nazewnictwa i warstwy merytorycznej zagadnienia.

Wybrany temat rozprawy ma istotne uzasadnienie naukowe i z kilku powodów stanowi ważne zagadnienie w praktyce klinicznej. Przede wszystkim ze względu na fakt, że nowotwory grasicy należą do rzadkiej grupy chorób a ich niewielka częstość występowania jest czynnikiem, który w znacznym stopniu ogranicza możliwości prowadzenia badań prospektywnych z losowym doбором chorych, z kolei badania retrospektywne wymagają często współpracy wieloośrodkowej w celu zgromadzenia większej liczby pacjentów.

Tym bardziej na uznanie zasługuje praca Doktorantki, w której Autorka przeanalizowała grupę 188 chorych i szczegółowo opracowała różne czynniki zarówno kliniczne jak i morfologiczne w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od nawrotu choroby zarówno dla całej ocenianej grupy, jak również dla podgrup chorych.

Uzyskane wyniki, oparte na analizie całej badanej grupy wykazały, że najistotniejszym i

niezależnym czynnikiem rokowniczym jest stopień zaawansowania klinicznego. Również doszczędność zabiegu chirurgicznego, resekcja typu R0 jest korzystnym czynnikiem prognostycznym.

Niezwyczajnie istotną obserwacją jest zasadność zastosowania pooperacyjnej radioterapii u chorych w II stopniu zaawansowania oraz u osób z rozpoznaniem rakiem grasicy.

Wynik ten może mieć ważne znaczenie praktyczne, szczególnie w podjęciu decyzji o dodatkowym leczeniu w grupie pacjentów z grasiczakami, które na ogół są wykrywane w II stopniu zaawansowania (w badanej grupie II stopień zaawansowania klinicznego dotyczył 52,5% chorych).

Cennym spostrzeżeniem była poprawa efektów leczenia wśród chorych poddanych ponownemu zabiegowi chirurgicznemu po wystąpieniu nawrotu choroby.

Z kolei chorzy w IVA stopniu zaawansowania odnosili korzyść z leczenia skojarzonego (chemioterapia i chirurgiczna cytoredukcja).

Na uwagę zasługują czynniki kliniczne i laboratoryjne, które stanowią negatywny czynnik rokowniczy. Należą do nich ubytek masy ciała, wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej LDH (powyżej 185U/l), niskie stężenie hemoglobiny (9,5g/dl lub mniej), wysoka liczba leukocytów (pow. 12,5G/l) i obecność chorób współwystępujących.

W przeciwieństwie do wielu innych klasyfikacji, w ocenie nowotworów grasicy nie uwzględnia się wielkości guza. Jednak autorka w swoich badaniach dokonała analizy wartości rokowniczej średnicy nowotworu zarówno dla populacji ogólnej jak i dla chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu stwierdzając, że wielkość guza >10 cm wpływała na mniej korzystny przebieg choroby.

W podsumowaniu Autorka stwierdza, że uzyskane wyniki są zgodne z doniesieniami w literaturze, wykazują że pierwotne nowotwory grasicy stanowią grupę nowotworów o dość dobrym rokowaniu (mediana czasu przeżycia całkowitego dla badanej grupy wynosiła 9,7 lat). Przebieg choroby jest zróżnicowany a czynnikiem najsilniej determinującym wyniki prowadzonego leczenia jest stopień zaawansowania klinicznego. Najlepszą metodą leczenia jest radykalny zabieg operacyjny. Podczas kwalifikowania chorych do leczenia należy uwzględnić występowanie chorób współistniejących, które obok podwyższonej aktywności LDH oraz utraty masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie choroby, stanowią negatywny czynnik rokowniczy.

Leczenie chorych powinno być prowadzone w zespole wielodyscyplinarnym posiadającym doświadczenie w diagnostyce i leczeniu tych rzadkich nowotworów.

Mimo wysokiego poziomu i rzetelności pracy, nie udało się ustrzec kilku nieścisłości.

1. W tabeli 3 przedstawiającej klasyfikację stopnia zaawansowania według Masaoka-Koga w punkcie IIa Autorka umieściła opis „Mikroskopowe naciekanie przez torebkę” warto zmienić na bardziej precyzyjne „Mikroskopowe naciekanie torebki guza z jej przekraczaniem”.
2. W części poświęconej podziałowi histologicznemu pierwotnych nowotworów grasicy, Autorka podając charakterystykę poszczególnych typów morfologicznych używa określenia „nabłonkowy nowotwór” w innym miejscu „nabłonkowaty”. Nazwy te nie są tożsame i oznaczają odmienne zmiany. Grasiczaki i raki grasicy są nowotworami nabłonkowymi, natomiast nowotworem nabłonkowatym określa się zmianę, która swoją budową może przypominać nowotwór wywodzący się z nabłonka ale jego pochodzenie jest odmienne.
3. W tabeli 6 Autorka podaje aktualną klasyfikację WHO raków grasicy z 2015 roku, natomiast nie podała obecnej klasyfikacji histologicznej grasiczaków. Wydaje się, że warto przedstawić aktualny podział, przede wszystkim ze względu na wyodrębnione nowe formy mikroskopowe, m. in. wariant atypowy grasiczaka, postać drobnoguzkową i metaplastyczną.
Podział, który został umieszczony w tabeli 5, przedstawia główne postaci morfologiczne w odniesieniu do klasyfikacji Mullera-Hermelinka.
4. W metodach badawczych Autorka podaje, że typ histologiczny nowotworu oceniano z wykorzystaniem klasyfikacji WHO z 2004 roku. Należy domyślać się, że wynika to z czasu trwania analizy przypadków. Jednak obecnie obowiązującą klasyfikacją jest podział z 2015 roku i w przypadku planowanej publikacji lepiej byłoby uwzględnić aktualny podział. Zwłaszcza, że czas, który upłynął pomiędzy obydwoma edycjami jest dość istotny – 11 lat.
5. W dyskusji Autorka podaje, że w Polsce zostały opublikowane przede wszystkim prace pogładowe dotyczące pierwotnych nowotworów grasicy oraz opisy przypadków i tylko jedna praca oryginalna, która była jednoośrodkową analizą 13 chorych poddanych chemioterapii z powodu zaawansowanego grasiczaka.
Warto tutaj nadmienić, że w 2005 r. ukazała się również praca oryginalna obejmująca grupę 87 grasiczaków rozpoznanych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc, w której przeanalizowano korelację budowy mikroskopowej grasiczaków z przebiegiem klinicznym (Szolkowska M. i wsp.: „Czy budowa mikroskopowa grasiczaka ma znaczenie kliniczne?”, *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2005, 73 (3-4): 153-159)

Poza wymienionymi uwagami, które nie mają istotnego wpływu na wartość merytoryczną pracy, rozprawa doktorska lekarz medycyny, pani Magdaleny Knetki-Wróblewskiej spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawie na stopień doktora medycyny. określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65. Poz. 5 z późn. Zm.).

Ogólna ocena pracy jest wysoka, a projekt badania, zastosowana metodyka badawcza, analiza i interpretacja wyników, przedstawione wnioski wskazują na świetne, merytoryczne przygotowanie Doktorantki. Temat pracy i wnioski z niej płynące mają znakomite przełożenie praktyczne, mogą być bardzo pomocne w kwalifikacji chorych z pierwotnymi nowotworami nabłonkowymi grasicy do leczenia.

Dlatego zwracam się do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytut o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Knetki-Wróblewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Renata Langfort


KIEROWNIK
Zakładu Patomorfologii
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

dr hab. n. med. Renata Langfort
profesor nadzwyczajny