



Białystok, 02.12.2016 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.
„Pierwotne nowotwory grasicy. Ocena wartości
wybranych czynników prognostycznych”
lek. Magdaleny Knetki-Wróblewskiej
z Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum-Onkologii-Institutu im. Marii Skłodowskiej Curie
w Warszawie

Pierwotne nowotwory grasicy są grupą rzadkich nowotworów zlokalizowanych w przednim śródpiersiu, istotnie różniących się między sobą pod względem morfologicznym i klinicznym. Ich udział w ogólnej populacji chorych na nowotwory nie przekracza 0,05 %. W skali rocznej w Polsce odnotowuje się ok. 50 nowych zachorowań. Tak niska częstość występowania tych nowotworów w sposób znaczący utrudnia organizację i prowadzenie randomizowanych badań klinicznych. Jednym z najistotniejszych problemów do rozwiązania jest określenie czynników prognostycznych i ewentualnie czynników predykcyjnych odnoszących się do poszczególnych form leczenia tej grupy chorych. W ten nurt badań wpisuje się recenzowana praca lek. Magdaleny Knetki-Wróblewskiej. Przedmiot badań podjęty przez doktorantkę uważam za niezwykle ciekawy i w pełni uzasadniony, zarówno z uwagi na aspekty poznawcze, jak i potencjalne implikacje kliniczne w dziedzinie onkologii.

Monografia przedstawiona mi do oceny liczy 112 stron wydruku komputerowego. Posiada układ typowy dla prac doktorskich.

Wstęp, zapisany na 15 stronach maszynopisu, poprzedzony jest spisem treści. W pierwszej części „Wstępu” autorka przedstawiła charakterystykę kliniczną chorych na nowotwory grasicy, z uwzględnieniem podstaw symptomatologii i zespołów paranowotworowych. Dla zwiększenia przejrzystości autorka zamieściła tabelę

podsumowującą najczęstsze zespoły paranowotworowe i choroby autoimmunologiczne, które współwystępują z nowotworami grasicy. Zaznaczyła również, że u chorych na pierwotne nowotwory grasicy, w porównaniu z populacją ogólną, występuje kilkakrotnie wyższe ryzyko wystąpienia innego pierwotnego nowotworu. W następnej części tego rozdziału doktorantka w sposób syntetyczny omówiła metody diagnostyki pierwotnych nowotworów grasicy, zwracając uwagę na parametry laboratoryjne, których uwzględnienie jest istotne w diagnostyce różnicowej.

Kolejny podrozdział poświęcony jest ocenie stopnia zaawansowania nowotworów grasicy, przy czym trzy podstawowe klasyfikacje (wg Masaoki, wg Masaoki-Kogi oraz TNM) zostały ujęte w postaci przejrzystych tabel. Następny podrozdział dotyczy podziałów histologicznych pierwotnych nowotworów grasicy. Lekarka Knetka-Wróblewska dokonała porównania w formie tabelarycznej dwóch klasyfikacji, tj. klasyfikacji WHO i wcześniejszej – klasyfikacji Mullera-Hermelinka, a następnie omówiła podtypy nowotworów ujętych w tych klasyfikacjach. W dalszej części podrozdziału zamieszczono tabele z klasyfikacją WHO raków grasicy. Kończącą część „Wstępu” recenzowanej rozprawy doktorskiej poświęcono sposobom leczenia chorych na pierwotne nowotwory grasicy. Doktorantka w sposób zwięzły opisała możliwości leczenia chirurgicznego, dołączając do podrozdziału tabelę prezentującą odsetki przeżyć 5- i 10-letnich chorych po leczeniu chirurgicznym, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wg Masaoki. W następnych częściach tego rozdziału lek. M. Knetka-Wróblewska przedstawiła możliwości zastosowania radio- i chemioterapii oraz leczenia ukierunkowanego na cele molekularne u chorych na pierwotne nowotwory grasicy.

Cel pracy został przedstawiony w sposób syntetyczny i logiczny. Było nim określenie prognostycznego znaczenia parametrów klinicznych i laboratoryjnych ocenianych u chorych na pierwotne nowotwory grasicy. Jako cele szczegółowe autorka pracy obrała ocenę relacji pomiędzy punktami końcowymi (czas wolny od nawrotu choroby, czas do progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego), a poniżej podanymi zmiennymi:

- czynnikami klinicznymi, takimi jak: stopień zaawansowania klinicznego wg Masaoka, typ histologiczny, wiek, stopień sprawności, obecność chorób współistniejących, obecność miastonii i innych chorób autoimmunologicznych
- czynnikami laboratoryjnymi, takimi jak: aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie hemoglobiny i liczba leukocytów
- czynnikami związanymi ze stosowanym leczeniem, takimi jak: stopień radykalności przeprowadzonego zabiegu operacyjnego (R0, R1, R2), leczenie uzupełniające (radioterapia, chemioterapia), rodzaj (schemat) chemioterapii

W 11-stronnicowym rozdziale „Metody” doktorantka przedstawiła szczegółowe informacje dotyczące analizowanej grupy chorych, uwzględniając zastosowane metody leczenia, w zależności od stopnia zaawansowania procesu nowotworowego. Omówiła także strategię postępowania u chorych z nawrotem nowotworu oraz przyczyny zgonów. Grupę badaną stanowiło 188 chorych (96 kobiet i 92 mężczyzn), mediana wieku wyniosła 54 lata, przy czym wiek analizowanych mężczyzn (51,7 lat) był istotnie statystycznie niższy ($p=0,009$) niż kobiet ($p=56,9$ lat). U chorych w całej analizowanej populacji najczęściej stwierdzano II stopień zaawansowania klinicznego (52,5%), zaś stopnie I, III, IV stwierdzano odpowiednio u 7,5%, 22,5% oraz 12,5% chorych. Podkreślić należy, że autorka wykonała tytaniczną pracę, dokonując analizy czynników prognostycznych aż u 188 chorych na pierwotne nowotwory grasicy. W opinii recenzenta jest to jedna z największych tego typu jednośrodkowych analiz na świecie.

Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą pakietu statystycznego SAS 9.2. Test χ^2 lub dokładny test Fishera posłużyły do porównania częstości poszczególnych wariantów zmiennych. Równość wartości przeciętnych dwóch grup w przypadku rozkładów nieregularnych weryfikowano testem T-Studenta lub Manna-Whitney’a. Z kolei w przypadku ≥ 3 grup wykorzystywano parametryczną lub nieparametryczną analizę wariancji. Jednorodność przebiegu funkcji przeżycia estymowanych metodą Kaplana- Meiera weryfikowano testem log-rank. Siłę rokowniczą wybranych zmiennych (wskazanych w analizach wielowymiarowych, jako cechy wpływające na przeżycie z $p<0,1$), oceniano wielowymiarową analizą proporcjonalnego ryzyka Coxa. Metody statystyczne wykorzystane przez doktorantkę do analiz ocenianego materiału klinicznego nie budzą zastrzeżeń.

Niezwykle zasobny w informacje rozdział „Wyniki” zawarto na 40 stronach maszynopisu. Przedstawiono w nim informacje dotyczące czasu przeżycia całkowitego (OS), w tym OS skorelowanego ze stopniem zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Masaoki, typem histologicznym, aktywnością LDH, stopniem ubytku masy ciała i chorobami współistniejącymi, w tym autoimmunologicznymi, współwystępowaniem miastonii, liczbą leukocytów, stężeniem hemoglobiny, parametrami klasyfikacji TNM a także stopniem sprawności. W dalszej części tego rozdziału zaprezentowano wyniki leczenia chorych wobec stopnia zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem różnych form leczenia. Autorka dokonała również analizy czynników determinujących wystąpienie nawrotu choroby. W końcowej części rozdziału przedstawiona została analiza wieloczynnikowa niezależnych czynników rokowniczych. Warto podkreślić, iż rozdział ten, pomimo obfitości danych

klinicznych i liczbowych jest przedstawiony niezwykle przejrzysto. Sprzyja temu zamieszczenie w jego strukturze licznych rycin i tabel, które znakomicie ułatwiają percepcję. Warto zaznaczyć, że w całym tekście rozprawy zawarto 27 tabel i 34 ryciny. Wydaje się, że przy takim bogactwie danych tabelaryzowanych i ujętych na rycinach, umieszczenie spisu rycin i tabel w końcowej części rozprawy ułatwiłoby czytelnikowi poruszanie się po gąszczu danych.

„Omówienie wyników”, to istotny rozdział każdej dysertacji. Ta część rozprawy została zawarta na 21 stronach. Doktorantka skupiła się w niej przede wszystkim na własnych spostrzeżeniach wynikających z uzyskanych wyników i umiejętnie skonfrontowała je z danymi pochodzącymi z piśmiennictwa. W większości otrzymane przez autorkę rozprawy wyniki badań są spójne z doniesieniami literaturowymi. Zgodność ich z wynikami innych badaczy jest najprawdopodobniej konsekwencją przestrzegania znanych standardów badawczych, m.in. dobrej weryfikacji histopatologicznej materiału badawczego. Ogólnie, dyskusja przeprowadzona jest rzeczowo i wszechstronnie. Jest zasobna w istotne informacje poparte licznymi odnośnikami do właściwie dobranego piśmiennictwa i stanowi o dojrzałości badawczej i klinicznej doktorantki.

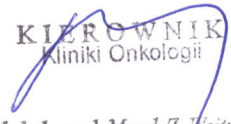
Pracę wieńczy 8 wyważonych wniosków, w pełni wynikających z wykonanych badań. Doktorantka wykazała, że pierwotne nowotwory grasicy stanowią grupę nowotworów o dość dobrym rokowaniu, ale ich przebieg kliniczny jest zróżnicowany. Najważniejszym, niezależnym czynnikiem rokowniczym okazało się uogólnienie procesu nowotworowego, zaś podstawową metodą leczenia pierwotnych nowotworów grasicy jest zabieg operacyjny, przy czym stopień doszczętności zabiegu jest istotnym czynnikiem rokowniczym. Autorka wykazała, że u chorych z nawrotem tego nowotworu zastosowanie ponownego zabiegu operacyjnego poprawia rokowanie, natomiast chorzy w drugim stopniu zaawansowania pierwotnych nowotworów grasicy oraz chorzy z rakiem grasicy odnoszą korzyść kliniczną z zastosowania pooperacyjnej radioterapii. Innymi czynnikami rokowniczymi okazały się obecność chorób współistniejących, utrata masy ciała, wielkość guza (średnica >11 cm), a także parametry laboratoryjne, tj. niskie stężenie hemoglobiny ($\leq 9,5$ g/dL), hyperleukocytoza ($> 12,5$ G/l) i wysoka aktywność LDH (>185 U/l).

W kolejnej części rozprawy zamieszczono 2-stronnicowe streszczenie, a następnie wykaz piśmiennictwa obejmujący 126 pozycji. Kończącą część dysertacji zajmują wykaz skrótów oraz 3 tabelaryzowane załączniki.

Reasumując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Knetki-Wróblewskiej jest ciekawym i wartościowym dla klinicystów opracowaniem

naukowym. Temat wybrano trafnie, a badanie zostało zaplanowane i wykonane poprawnie. Wyniki zostały właściwie opracowane i wnikliwie omówione. Autorka sformułowała 8 wniosków odnoszących się do określonych wcześniej celów badania. Podkreślić należy, że wyniki badań są bardzo wiarygodne, jako że analizą objęto aż 188 chorych. Jest to zatem jedna z najbardziej reprezentatywnych jednoośrodkowych analiz dostępnych w literaturze światowej. Dla przykładu analiza wykonana w *Johns Hopkins Hospital* (*Ann Surg* 1999, 230:562-74) objęła 136 pacjentów, analiza ze szpitala uniwersyteckiego w Duesseldorfie (*Cancer* 1998, 83:1495-503) objęła 70 chorych, zaś analiza wykonana w Centrum Uniwersyteckim w Seulu (*Korean J Int Med* 1996, 11:40-49) - 100 pacjentów.

Przedstawiona do oceny praca doktorska lek. Magdaleny Knetki-Wróblewskiej spełnia wszelkie kryteria stawiane na stopień doktora nauk medycznych. Wart podkreślenia jest ogrom pracy, jaką doktorantka włożyła w opracowanie i analizę materiału. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lek. Magdaleny Knetki-Wróblewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Onkologii

prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz