

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych pt. „Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego: ocena metod leczenia w ewolucji od 2000 roku” autorstwa lekarza Michała Osowieckiego z Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie pod promotorstwem prof. dr hab. med. Jana Walewskiego z tegoż Instytutu.

1. Uwagi ogólne

Przedstawiona do oceny praca liczy sobie 103 strony podzielonych typowo na 11 rozdziałów zawierających wstęp z przeglądem piśmiennictwa, cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję wyników, wnioski, streszczenia, tabele uzupełniające, spis tabel i rycin oraz piśmiennictwo. Praca zawiera 29 rycin oraz 29 tabel, piśmiennictwo liczy 81 pozycji, z czego jedna praca (poglądowa) i jedno doniesienie zjazdowe jest autorstwa Doktoranta. Celem pracy była retrospektywna ocena wyników leczenia 91 chorych na pierwotnego chłoniaka centralnego układu nerwowego (CUN) czterema istotnie różnymi protokołami w latach 2000-2013. Drugim celem była ocena wpływu czynników rokowniczych zawartych w skali Międzynarodowej Grupy Roboczej Chłoniaków Pozawęzłowych oraz innych wybranych danych klinicznych na całkowite przeżycie(OS) i czas wolny od progresji (PFS).

2 Wstęp, przegląd piśmiennictwa cele pracy.

We wstępie Autor przedstawił najnowsze dane dotyczące etiopatogenezy pierwotnych chłoniaków CUN, podsumował prezentacje kliniczne choroby, diagnostykę, czynniki rokownicze oraz omówił sposoby leczenia. W szczególności dużo miejsca poświęcił leczeniu systemowemu chemio i immunochemioterapii oraz radioterapii. Biorąc pod uwagę temat pracy we wstępie brakuje próby usystematyzowania przez Autora trendów stosowanych w leczenie pierwotnych chłoniaków CUN, co by ułatwiło czytelnikowi zrozumienie ewolucji leczenia tych chorych na przestrzeni ostatniej dekady w ośrodku w którym pracuje Autor.

3. Materiał, metoda, analiza statystyczna

Liczebność grupy badanej obejmuje 91 osób zdiagnozowanych pomiędzy sierpniem 2000 roku a 2011 roku (11 lat), 41 mężczyzn i 50 kobiet. Wielką zaletą przedstawionego

materiału jest bardzo długa mediana obserwacji wynosząca niemal rok z najdłuższym czasem obserwacji prawie 9 lat. Autor przedstawia wszystkie dane poddane ocenie: dane demograficzne, 8 cech klinicznych (stan sprawności, lokalizacja choroby i liczność zmian, obecność objawów neurologicznych, aktywność dehydrogenazy mleczanowej-LDH we krwi, stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, wymiary guza w badaniach obrazowych), 2 cechy związane z diagnostyką (procedury diagnostyczne oraz zakres zabiegu) oraz 5 cech związanych z leczeniem (czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia, czas od rozpoczęcia leczenia do zakończenia leczenia, rodzaje leczenia, zastosowanie radioterapii oraz zastosowanie arabinozydu cytozyny). Recenzent odczuwa brak jasnej gradacji punktów końcowych badania na pierwszorzędowe i drugorzędowe zarówno w warstwie opisowej jak i statystycznej. Nie jest też jasno sprecyzowana hipoteza badawcza pracy, która mogłaby zakładać np. poprawę wyników leczenia w miarę zmiany sposobów leczenia na przestrzeni 11 lat.

Sposób analizy statystycznej materiału został przedstawiony na stronie 23. Statystyka opisowa jest omówiona dość pobieżnie w 4 wersach bez dokładnego podania jakie elementy statystyki opisowej będą wykorzystywane w pracy. Jeśli chodzi o część statyczną dotyczącą analizy przeżycia brakuje wyliczenia i podania przedziału ufności dla mediany czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji- pakiet Statystyka 12 niestety tego wyliczenia nie umożliwia. Przy porównaniu prawdopodobieństwa czasów przeżycia z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a należało podać, czy z racji długiego czasu obserwacji zachowany jest warunek niezależności analizowanej funkcji hazardu od czasu. Najważniejsza uwaga krytyczna dotyczy jednak nie podawania przez Autora współczynników hazardu (HR) z 95% przedziałem ufności dla analizy jednoczynnikowej i wieloczynnikowej. Porównanie krzywych przeżycia za pomocą testu log-rank nie zastępuje jednoczynnikowej analizy metodą regresji Cox'a.

4. Wyniki

W pierwszej części wyników Autor opisuje szczegółowo chorych poddanych analizie uwzględniając dane demograficzne oraz wcześniej wspomniane cechy kliniczne, które są podsumowane w Tabeli 1. Z kolei w Tabeli 2 podsumowane są procedury diagnostyczne a w tabeli 3 zakres zabiegu chirurgicznego- u 2 chorych zabiegu nie wykonano, Autor nie podał z jakich przyczyn. U tych 2 chorych rozpoznania choroby postawiono na podstawie badania cytometrycznego płynu mózgowo-rdzeniowego. Recenzent czuje niedosyt związany z opisem tych dwóch chorych w szczególności brakuje podania kryteriów użytych w badaniu płynu mózgowo rdzeniowego w rozpoznaniu choroby oraz podania przykładowego wyniku takiego badania. Nie wiadomo też, czy u tych chorych było tylko zajęcie płynu bez obecności zmian w badaniach obrazowych, czy z racji stanu tych chorych badanie cytometryczne było

jedyną możliwą do zastosowania procedurą diagnostyczną. Autor nie podaje też, u ilu z 55 chorych, u których wykonano punkcję lędźwiową wykonano badanie cytometryczne- tylko bowiem u 11 wykazano zajęcie płynu mózgowo-rdzeniowego przez chłoniaka.

Po analizie części pracy dotyczącej sposobów leczenia Recenzentowi wydaje się trafniejsze stwierdzenie, że na przestrzeni 11 lat stosowano nie 4 (jak podaje Autor w celach pracy) tylko 3 programy leczenia: chemioterapia CHOP+HD-MTX (lata 2000-2006, 27 chorych) HD-MTX+HD-Ara-C (lata 2006-2010, 12 chorych) i R-CHOP+HD-MTX (lata 2009-2011, 19 chorych). Pozostali chorzy (33) otrzymali w ciągu całego kresu obejmującego badanie zróżnicowane leczenie paliatywne trudno więc uznać ten sposób postępowania jako jeden „z wiodących programów terapeutycznych” choć oczywiście ta grupa chorych z punktu widzenia poznawczego jest również interesująca. Z tego powodu wydają się zbędne krzywe pokazujące prawdopodobieństwo OS i PFS dla wszystkich chorych (odpowiednio Rycina 2 i 3) – znacznie bardziej informatywne są ryciny 4 i 5 z podziałem na chorych na tych leczonych radykalnie i paliatywnie. Zbędne się wydaje w dalszej części pracy (strona 33) uwzględnianie grupy chorych leczonych paliatywnie w analizie statystycznej ponieważ uzyskanie znamienności statystycznej przy ocenie wszystkich grup na raz wynika z najprawdopodobniej z obecności chorych leczonych paliatywnie, chyba że Autor miał na celu przedstawienie wyników leczenia w niewyselekcjonowanej grupie chorych. Ciekawsze by było porównanie ze sobą chorych leczonych radykalnie. Wprawdzie w tekście pracy informacja o takim porównaniu się znajduje, nie ma jednak odzwierciedlenia tego w tabeli 20 i 21, do których jest odsyłany czytelnik pracy.

W dalszej części pracy Autor dokonuje szczegółowej analizy jednoczynnikowej przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji w zależności od różnych czynników takich jak zastosowanie arabinozdu cytozyny w leczeniu, zastosowania radioterapii, wieku chorych w momencie rozpoznania, płci, stanu sprawności, lokalizacji choroby, liczności zmian (zmiany pojedyncze i mnogie), obecności objawów neurologicznych w momencie rozpoznania, wielkości guza, aktywności LDH w krwi obwodowej, stężenia białka w płynie mózgowo rdzeniowym. Zasadnicza uwaga Recenzenta dotyczy faktu, że analizom tym poddawano wszystkich chorych, również leczonych objawowo, których prawdopodobieństwo OS i PFS były najkrótsze, przez co udział tych chorych w poszczególnych grupach mógł determinować wynik analiz. Przykładowo gdyby Autor wyłączył chorych leczonych paliatywnie w analizie roli radioterapii wówczas uzyskane wyniki miałyby zapewne większe znaczenie kliniczne co do roli tego typu leczenia przy intencji leczenia radykalnego. Może warto by przygotowując prace do publikacji przeprowadzić te analizy wyłącznie u chorych poddanych leczeniu radykalnemu. Druga uwaga dotyczy faktu, że w niektórych analizach badane grupy były bardzo małe - np. liczba chorych, która otrzymała wysokie dawki Ara-C wynosiła tylko 15 stąd szansa uzyskania jakiegokolwiek zależności statystycznej była

niezwykle mała. Podsumowując wyniki analiz jednoczynnikowych Autor wykazał znaczenie radioterapii dla OS i PFS, wieku- młodszy chorzy < 50 roku życia rokują lepiej od starszych niezależnie od zastosowanego leczenia, stanu sprawności (mierzonej w skali ECOG) - najlepiej rokują chorzy o najlepszym stopniu sprawności, liczności zmian - chorzy ze zmianami pojedynczymi mieli lepsze rokowanie niż z mnogimi, obecności objawów neurologicznych- chorzy z objawami neurologicznymi w momencie rozpoznania mieli statystycznie niższe prawdopodobieństwo OS i PFS, wreszcie również podwyższona aktywność LDH we krwi oraz podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym wpływała niekorzystnie na OS i PFS a podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym na OS. Autor również potwierdził wartość prognostyczną klasyfikacji IELSG-chorzy z grupy o najniższym ryzyku mieli najlepsze rokowanie. Interesującą jest obserwacja, że chorzy, u których w ramach diagnostyki wykonano biopsję stereotaktyczną mieli istotnie krótszą medianę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji niż chorzy poddani resekcji guza. Koreluje ona z kolejną obserwacją Autora, że chorzy u których w ramach diagnostyki zakres resekcji był większy (usunięto częściowo lub całkowicie masę guza) mieli dłuższe mediany OS i PFS. W szczególności było to zaznaczone u chorych u których udało się radykalnie usunąć guz. Autor nie wykazał różnic co do OS i PFS pomiędzy chorymi z lokalizacją głęboką i powierzchowną, również na przeżycie chorych nie wpływała wielkość guza oraz czas od chwili postawienia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia. Recenzent nie do końca rozumie celowości analizy oceniającej wpływ uzyskania całkowitej remisji na czas przeżycia całkowitego i wolnego od wznowy, gdyż powszechnie wiadomo, że chorzy dobrze odpowiadający na leczenie rokują lepiej od tych co na leczenie nie odpowiadają. Taka analiza miałaby sens przy porównaniu przeżycia chorych, którzy uzyskali CR po leczeniu radykalnym i nie radykalnym np. po radioterapii. Stwierdzenie ewentualnej różnicy dowodziłoby, że nie tylko uzyskanie remisji ale jej jakość odgrywa rolę w rokowaniu.

Szeroka analiza jednoczynnikowa jest zawsze wstępem do wykonania analizy wieloczynnikowej. Autor taką analizę przeprowadził wykazując znamienność statystyczną dla wieku (punkt odcięcia 50 lat) typu biopsji diagnostycznej, stanu klinicznego, zastosowania radioterapii i radykalności leczenia dla OS i PFS. Interpretacja wyników tej analizy i określenie wagi każdego z tych czynników dla OS i PFS jest dla Recenzenta trudna z racji braku podania współczynników hazardu przez Autora pracy. Z racji najprawdopodobniej silnego wpływu cechy „radykalność leczenia” wydaje się być celowe powtórzenie analiz jednoczynnikowych i wieloczynnikowej tylko u chorych poddanych leczeniu radykalnemu

5 Dyskusja

Dyskusja liczy 10 stron, jest poprowadzona poprawnie i ciekawie, choć jej początek jest nużący z racji powtarzania wcześniej przedstawionych wyników. Atoli Recenzent nie

podziela entuzjazmu Autora co do korzystnej roli wysokich dawek MTX w leczeniu pierwotnych chłoniaków CUN. Nie dlatego, że tej roli nie docenia, przeciwnie jest co do niej przekonany. Ale dlatego, że na podstawie danych zawartych w pracy takiego wniosku nie da się postawić- wszak bowiem *Quod gratis asseritur, gratis negatur* – co bez potwierdzenia przytacza się, bez dowodu może być odrzucone – niemal wszyscy chorzy leczeni radykalnie otrzymywali wysokie dawki MTX i celem pracy nie była ocena roli wysokich dawek MTX przy intencji leczenia radykalnego. Natomiast ciekawą obserwacją Autora jest stwierdzenie najwyższego odsetka remisji oraz najdłuższego przeżycia w grupie leczonej najwyższymi dawkami MTX (średnio 21,3 g na leczenie). Może warto by przeanalizować wyniki leczenia wszystkich chorych leczonych wysokimi dawkami MTX od sumarycznej dawki leku podanej w czasie leczenia.. W dyskusji zbędne jest informowanie czytelnika jak działa MTX (str. 64) - jeśli taką informację Autor chciał koniecznie podać, to raczej powinna się ona znaleźć we wstępie. Autor bardzo dobrze i z naukowym dystansem dyskutuje rolę rytuksymabu-przeciwciała anty CD20 w leczeniu chłoniaków CUN. Recenzent w pełni zgadza się z Autorem, że na podstawie zebranego materiału trudno jest jednoznacznie udowodnić korzystny wpływ rytuksymabu na wyniki leczenia. Z drugiej strony Autor bardzo dobrze cytuje wyniki dużych prospektywnych badań wykazujących jednoznacznie, że „zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z HD-MTX wpływa korzystnie na OS i PFS jak również odsetek uzyskanych remisji”. Najbardziej wartościową częścią dyskusji jest omówienie roli radioterapii w leczeniu chłoniaków CUN oraz roli doszczętności zabiegu chirurgicznego. Uzyskane przez Autora dane co do pozytywnego wpływu doszczętnego zabiegu chirurgicznego są zgodne z niedawno opublikowanymi obserwacjami badaczy niemieckich. Autor zdaje sobie sprawę z ograniczeń wynikających z retrospektywnego charakteru pracy, czego daje dowód w końcowej części dyskusji. Dyskusja w zasadzie pomija, a szkoda, niezwykle wartościowy element pracy tj. charakterystykę kliniczną badanej grupy. Brakuje w tej części odniesień do danych z piśmiennictwa, choćby tych przedstawionych na ostatniej konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii w ramach sesji edukacyjnej.

6. Wnioski

Autor w pracy przedstawił 4 wnioski z czego pierwszy, choć oczywisty nie znajduje potwierdzenia w danych zawartych w pracy. Pozostałe wnioski są sformułowane poprawnie. Najbardziej interesujący jest wniosek 4 podkreślający rolę radykalnej resekcji guza. Wynik ten ma cechy nowości naukowej.

7. Piśmiennictwo

Jest wystarczające (81 pozycji). Styl cytowania jest jednolity i dokładny. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane z czego w 2 doniesieniach Autor jest pierwszym lub

drugim współautorem. Wszystkie pozostałe pozycje są anglojęzyczne, większość opublikowanych w ostatnich pięciu latach. Z jednej strony dowodzi to bardzo dobrej znajomości tematu przez Doktoranta, z drugiej braku opracowań polskich tego zagadnienia.

8. Uwagi krytyczne

- Najważniejsza uwaga dotyczy braku jakiejkolwiek informacji we wstępie jakie były przyczyny zmian protokołów leczenia- recenzent może się tylko domyślać ze wynikało to zmian sposobów leczenia tego chłoniaka na świecie
- Autor błędnie używa pojęcia stężenia dehydrogenazy mleczanowej zamiast aktywności tego enzymu
- Czas wolny od progresji uwzględnia jako zdarzenie nie tylko zgon z powodu choroby ale zgon z jakiegokolwiek powodu

9. Uwagi porządkowe- stylistyka

Praca jest generalnie napisana starannie i trudno w niej doszukać się większych błędów natury edycyjnej choć praca nie jest wolna od pewnych usterek redakcyjnych:

- nie jest jasne dlaczego wielkość rycin (np. 3 i 4) jest istotnie różna
- ryciny do pracy żywcem zostały przeniesione z programu „Statistica” bez żadnej obróbki graficznej przez co orientowanie się, która krzywa odpowiada której grupie chorych nie jest łatwe
- obecne choć tylko pojedyncze błędy literowe (np. str.26 lub 73 wniosek 4)

10. Podsumowanie

Po stronie niewątpliwych zalet pracy:

- praca zajmuje się ważnym zagadnieniem klinicznym w onkologii - obejmuje bardzo dużą liczbę chorych- do tej pory w Polsce nie opisano tak dużej grupy chorych z rozpoznania pierwotnego chłoniaka CUN
- wyniki pracy odzwierciedlają prawdziwą praktykę kliniczną w przeciwieństwie do wyników badań klinicznych, do których nie kwalifikuje się źle rokujących chorych
- bardzo staranne przeanalizowanie wszystkich cech klinicznych chorych co wskazuje na znaczną staranność i pracowitość Doktoranta
- jeden z wniosków przedstawionej pracy spełnia kryteria nowości naukowej.
- praca jest napisana poprawną polszczyzną

Uwagi do pracy recenzent szczegółowo omówił powyżej.

W konkluzji więc – przedstawiona praca spełnia ustawowe, formalne i zwyczajowe wymagania stawiane dysertacjom doktorskim w zakresie medycyny. Przedstawione w niniejszej recenzji uwagi krytyczne mam nadzieję pomogą w lepszym przygotowaniu materiału zebranego przez Doktoranta do publikacji. Stawiam więc z przyjemnością wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytut o dopuszczenie lekarza Michała Osowieckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. med. Jan Maciej Zaucha

