



Białystok, dnia 04.07.2017 r.

Ocena rozprawy doktorskiej
pt. „Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego:
ocena metod leczenia w ewolucji od 2000 roku”
lek. Michała Osowieckiego
z Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego
Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (*primary central nervous system lymphoma*, PCNSL) to rzadki nowotwór charakteryzujący się wysoką agresywnością i niekorzystnym rokowaniem. Odpowiada on za 3-4% wszystkich nowotworów zlokalizowanych wewnątrzczaszkowo i 4-6% chłoniaków pozawęzłowych. Rozwija się pierwotnie wyłącznie w obrębie mózgowia, rdzenia kręgowego, opon mózgowo-rdzeniowych, nerwów czaszkowych i gałki ocznej. Najczęściej stwierdzanym typem histologicznym jest DLBCL-ABC (*activated B-cell like*), natomiast rzadsze są przypadki chłoniaka limfoblastycznego, chłoniaka strefy brzeżnej oraz chłoniaka z małych limfocytów B. Wśród licznych zaburzeń molekularnych i cytogenetycznych obserwuje się m.in. delecję lub metylację genu kodującego białko p16 oraz delecję lub hipermetylację genu kodującego białko p14, zaburzenia onkogenów i genów supresorowych (m.in. *CMYC13*, *PAX5*, *PIMI*, *PRDM11* i *TTF*), zaburzenia w obrębie czynników transkrypcyjnych regulujących białkowe

kaskady sygnałowe (wzmoczona ekspresja XB1 i ATF-6) oraz szereg nieprawidłowości w obrębie szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego (MALT1, CARD11, p50 i czynnika jądrowego NF- κ B). Leczenie chorych na PCNSL pozostaje przedmiotem kontrowersji i wciąż stanowi asumpt do licznych dyskusji. Należy bowiem pamiętać, że PCNSL jest nowotworem występującym rzadko, co implikuje trudności w realizacji randomizowanych prospektywnych badaniach klinicznych, które mogłyby właściwie weryfikować skuteczność danego sposobu terapii. Podstawą formułowania zaleceń dotyczących leczenia tej populacji chorych pozostają zatem nieliczne prospektywne badania kliniczne, metaanalizy a także badania retrospektywne. Fundamentalną metodą leczenia chorych na PCNSL pozostawała przez wiele lat radioterapia, która umożliwiała uzyskanie całkowitej remisji u większości pacjentów. Istotnym problemem były jednak bardzo szybkie wznowy, co w efekcie przekładało się na krótkie okresy przeżyć całkowitych (ok. 12-15 m-cy) i niskie wskaźniki całkowitych przeżyć 5-letnich (rzędu 10-30%) oraz znaczna neurotoksyczność. Przełomem okazała się chemioterapia, która obecnie odgrywa kluczową rolę. Dzięki dołączeniu chemioterapii odsetek 5-letnich OS wzrósł do 30-50%. Wciąż jednak trwają poszukiwania nowych, skutecznych i bezpiecznych programów chemioterapii. W kontekście poszukiwań optymalnego sposobu leczenia chorych na PCNSL temat rozprawy doktorskiej lek. Michała Osowieckiego jest bardzo aktualny i niezwykle ciekawy.

Oceniana dysertacja ma układ klasyczny, zgodny z ogólnie przyjętymi zasadami redagowania prac doktorskich. Obejmuje ona ogółem 103 strony wydruku i składa się z 11 rozdziałów, pojawiających się w następującej kolejności: „Stosowane skróty i definicje pojęć”, „Wstęp”, „Cele pracy”, „Materiał i metoda”, „Wyniki”, „Dyskusja”, „Wnioski”, „Streszczenie”, „Tabele uzupełniające”, „Spis tabel”, „Spis rycin” oraz „Spis piśmiennictwa”. Spis rozdziałów i podrozdziałów został poprzedzony czytelnym i bardzo przydatnym wykazem użytych w pracy skrótów oraz definicjami wykorzystanych w pracy

pojęć wraz z ich polskojęzycznym tłumaczeniem.

Pierwszych 12 stron właściwego tekstu dysertacji zajmuje „Wstęp”. Składa się on z 5 podrozdziałów, które zawierają szczegółowy przegląd literatury dotyczący zagadnienia będącego tematem pracy. W tej części rozprawy pojawiają się informacje dotyczące etiopatogenezy pierwotnego chłoniaka OUN, jego obrazu klinicznego, diagnostyki, czynników rokowniczych a także leczenia. W ostatnim podrozdziale doktorant przedstawił kwestie dotyczące sterydoterapii, radioterapii, leczenia chirurgicznego a także leczenia systemowego. Najszerzej omówiona została rola chemioterapii u chorych na PCNSL. Uwzględniono również informacje dotyczącą stosowania rytuksymabu. Autor dysertacji odniósł się także do kwestii leczenia choroby odpornej i nawrotowej, jako że u znaczącej części chorych na PCNSL dochodzi do nawrotu choroby lub oporności na leczenia indukcyjne, niezależnie od sposobu terapii zastosowanego w I linii. Ta część rozprawy doktorskiej doskonale wprowadza czytelnika w zagadnienie i może być wykorzystana do przygotowania ciekawej pracy poglądowej na temat PCNSL.

Cele pracy zostały ujęte bardzo syntetycznie w 2 punktach i przedstawiają się następująco:

1. Ocena wyników leczenia z zastosowaniem czterech wiodących i istotnie różnych programów terapeutycznych w oparciu o utworzoną bazę danych chorych z rozpoznaniem PCNSL leczonych w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego w latach 2000-2013.
2. Ocena wartości klinicznej czynników prognostycznych w oparciu o skalę IELSG oraz wybrane dane i ich wpływ na całkowite przeżycie i czas wolny od progresji w badanej grupie chorych.

W rozdziale „Materiały i metoda” doktorant w zwięzły i przejrzysty sposób opisuje kryteria doboru grupy badanej, którą stanowiło 91 chorych na PCNSL leczonych w Klinice

Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w latach 2000-2015, przy czym rozpoznanie chłoniaka nastąpiło między sierpniem 2000 r. a sierpniem 2001 roku. Wart podkreślenia jest fakt, iż analiza została przeprowadzona na bardzo dużym materiale chorych na rzadko występujący nowotwór, którzy byli leczeni w jednym ośrodku. W piśmiennictwie obecne są opracowania jednoośrodkowe, jednak uwzględniają one znacznie mniejsze grupy chorych na PCNSL. Doktorant poddał analizie dane demograficzne, cechy kliniczne, czynniki rokownicze a także czynniki związane z diagnostyką i zastosowanym leczeniem. Posłużył się standardowymi parametrami definiującymi odpowiedź na leczenie, tj. CR, PR, SD, PD, a także podstawowymi wyznacznikami skuteczności terapii – OS, PFS. W analizach statystycznych wykorzystał standardowe testy, które nie budzą zastrzeżeń recenzenta.

Zdecydowanie najbogatsza w informacje jest kolejna część dysertacji – „Wyniki”. Została ona przedstawiona na 40 stronach, przy czym w dalszej części („Tabele uzupełniające”) dodatkowo zostało zamieszczonych 25 tabel. W tej części rozprawy autor przedstawił dokładną charakterystykę chorych oraz opisał zastosowane metody leczenia. Zamieścił również ryciny przedstawiające krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla całej analizowanej grupy chorych. Następnie skoncentrował się na przebiegu klinicznym PCNSL, dokonując korelacji pomiędzy OS/PFS a zastosowanymi formami terapii. Przedstawił również korelacje pomiędzy OS/PFS a wiekiem chorych, stanem ich sprawności wg skali ECOG, lokalizacją choroby w OUN z podziałem na struktury głębokie i powierzchowne oraz na zmiany pojedyncze i mnogie. W dalszych częściach tego rozdziału doktorant dokonał korelacji pomiędzy OS/PFS a obecnością objawów neurologicznych, wielkością guza w obrazie RTG, aktywnością LDH oraz stężeniem białka w płynie mózgowo-rdzeniowym. W następnej części tego rozdziału lek. Michał Osowiecki ocenił zależności pomiędzy OS/PFS a grupą ryzyka wg systemu IELSG

oraz pomiędzy OS/PFS a zastosowaną procedurą diagnostyczną. W końcowej części „Wyników” doktorant odniósł się do wpływu zastosowanego zabiegu chirurgicznego na OS/PFS a także wpływu czasu od ustalenia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia na OS/PFS. Dokonał także korelacji pomiędzy OS/PFS a uzyskaniem całkowitej remisji po zastosowanym leczeniu oraz pomiędzy wpływem czasu od rozpoczęcia do zakończenia leczenia na OS/PFS. O ogromie wykonanej przez niego pracy świadczy ilość niezwykle przejrzystych tabel i rycin (w obu przypadkach po 29), które znakomicie ułatwiają percepcję tekstu dysertacji.

W następnej części rozprawy lek. Michał Osowiecki w sposób uporządkowany i systematyczny przeprowadził wielokierunkową i rzeczową dyskusję. Trafnie porównał wyniki własne do danych uzyskanych przez innych autorów. Umiejętnie posłużył się danymi z piśmiennictwa, które obejmuje łącznie 81 pozycji, przy czym 27 z nich zostało opublikowanych po roku 2010.

Najważniejsze informacje wynikające z pracy doktorskiej zostały przedstawione w formie 4 wniosków brzmiących następująco:

1. Zastosowanie metotreksatu w dawce $\geq 1.5\text{g/m}^2$ (HD-MTX) wiąże się z poprawą parametrów przeżycia chorych na PCNSL. Zastosowanie HD-MTX jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji.
2. Program R-CHOP/HD-MTX jest najbardziej skuteczny spośród programów leczenia radykalnego stosowanych w Klinice w latach 2000-2013.
3. Zastosowanie WBRT miało korzystny wpływ na poprawę parametrów przeżycia chorych na PCNSL, jednak nie można określić toksyczności WBRT ze względu na brak danych dotyczących stanu neurologicznego chorych w dłuższym okresie czasu.
4. Czynniki, którym towarzyszyło znamienne statystycznie dłuższe przeżycie to:

wiek ≤ 50 lat, stan kliniczny ECOG ≤ 1 , radykalna resekcja guza.

Praca doktorska lek. Michała Osowieckiego, wykonana i napisana pod kierunkiem prof. dr hab. Jana A. Walewskiego, jest opracowaniem ciekawym i niezwykle pożytecznym. Wzbogaca wiedzę o biologii pierwotnego chłoniaka mózgu oraz dostarcza wielu ciekawych informacji dotyczących optymalnego sposobu diagnostyki i leczenia chorych na ten nowotwór. Prezentuje zatem zarówno istotne walory poznawcze, jak i aplikacyjne. Rozprawa została napisana w sposób przemyślany, staranny, z dbałością o poprawność językową i szatę graficzną.

Reasumując, pragnę z przekonaniem podkreślić, iż omawiana dysertacja spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Po dokładnej analizie ocenianej rozprawy uważam, że autor wykazał się umiejętnością prowadzenia badań naukowych w zakresie onkologii klinicznej. Przedłożoną mi do oceny rozprawę oceniam wysoko i wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Institutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie o dopuszczenie lek. Michała Osowieckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Onkologii
prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz