

Recenzja rozprawy doktorskiej "Ocena programów leczenia przeciwbiałaczkowego oraz znaczenia klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych u chorych na chłoniaki/białaczki prekursorowe z komórek T/NK, leczonych w Centrum Onkologii w latach 1986-2006" lekarz Beaty Ostrowskiej.

Chłoniaki limfoblastyczne są chorobami rzadkimi, stanowią 2% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych. Wg klasyfikacji WHO z 2008 roku są zaliczone z ostrą białaczką limfoblastyczną do jednej jednostki chorobowej, nazwanej chłoniakiem/białaczką B lub T komórkową. Chłoniaki limfoblastyczne T komórkowe stanowią około 90% chłoniaków limfoblastycznych u osób dorosłych, a ostre białaczki T komórkowe - 25% ostrych białaczek limfoblastycznych. Strategie leczenia opierają się na intensywnych programach chemioterapii, z profilaktyką ośrodkowego układu nerwowego. U części chorych stosuje się radioterapię. Część chorych kieruje się do auto- lub allotransplantacji komórek macierzystych. Nadal nie ustalono jednoznacznie czynników prognostycznych. Wyniki leczenia i czynniki prognostyczne oparte są na ocenie niezbyt licznych grup chorych. Wpłynęło to na opracowanie przez lekarz Beatę Ostrowską, danych o wynikach leczenia i czynnikach prognostycznych u chorych na T-ALL/LBL, leczonych w wiodącym Polskim Ośrodku zajmującym się leczeniem nowotworów układu chłonnego.

Doktorantka postawiła dokonać 1: oceny retrospektywnej wyników leczenia chorych z rozpoznaniem T-ALL/LBL, leczonych w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii-Instytutu, w Warszawie, leczonych w latach 1986-2006. 2: Ocenić rolę prognostyczną wybranych czynników klinicznych i laboratoryjnych związanych z gorszą odpowiedzią na leczenie. (czynniki prognostyczne dla CR, OS, DFS). 3: Ocenić w dostępnej grupie chorych roli rokowniczej podtypów immunofenotypowych T-ALL/LBL (czynniki prognostyczne dla CR, OS, DFS).

Grupę badaną stanowiło 60 chorych na T-ALL/LBL (20 chorych na T-ALL, 40 chorych na T-LBL) leczonych w latach 1986-2006 w Klinice Chemioterapii i w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie. 78% chorych było w wieku poniżej 35 lat. Chorzy byli leczeni wg programów GMAL 01/81, 04/89, 05/93 i T-LBL 2004. Najwięcej

chorych-35% zostało zaliczonych do grupy ryzyka wysokiego wg aalPI. Określenie fenotypu komórek nowotworowych uzyskano metodą cytometrii przepływowej, stosując szeroki panel przeciwciał przeciw antygenom linii T. Obiektywną odpowiedź na leczenie(ORR) (PR+CR) uzyskało 98% leczonych. 43/60 uzyskało remisję całkowitą w trakcie leczenia indukującego(30 chorych-50%) lub w okresie późniejszym. Spośród chorych, którzy uzyskali CR u 67% nadal brak czynnej choroby. Prawdopodobne przeżycie wolne od choroby po 5 latach dla chorych z CR wynosi 68%. Nie osiągnięto mediany DFS. Wpływ negatywny na przeżycie(analiza wieloczynnikowa) miał wiek chorych 35 lat i powyżej oraz brak ekspresji antygeny CD2.Na przeżycie wolne od choroby(DFS) również miał wpływ wiek chorych. Pięcioletnie DFS było lepsze u chorych poniżej 35 r. ż. i wynosiło 73%, u starszych 43%. 5-letnie DFS było najlepsze u chorych z fenotypem korowym.

Doktorantka użyła odpowiednich metod statystycznych. Praca liczy 178 stron. Układ pracy jest typowy dla tego rodzaju rozprawy. Literatura liczy 138 pozycji z uwzględnieniem pozycji wcześniejszych i aktualnych. W obszernym wstępie doktorantka przedstawia obraz kliniczny T-ALL/LBL, strategię leczenia i czynniki prognostyczne.

Wyniki pracy autorka przedstawiła w 8 tabelach i na 17 rycinach.

Doktorantka uzyskała odpowiedzi na postawione pytania, osiągnęła cele pracy. Na podstawie uzyskanych wyników lekarz Beata Ostrowska wyciągnęła 11 wniosków. Lekarz Beata Ostrowska stwierdziła wysoką skuteczność programów przeciwbiałaczkowych GMALL, które doprowadziły do 98% odpowiedzi, w tym do remisji całkowitych(CR) u 72%, wieloletniego całkowitego przeżycia u 51%, przeżycie wolne od choroby wyniosło 68%. Klasyczne czynniki rokownicze nie miały wpływu na skuteczność i wyniki leczenia T-ALL/LBL.Jedynie wiek pacjentów ≥ 35 lat i brak ekspresji antygeny CD2 miał istotne znaczenie dla ryzyka zgonu.Czas potrzebny do uzyskania remisji nie miał wpływu na ryzyko nawrotu choroby. Na podstawie oceny immunofenotypu komórek nowotworowych uzyskanych przy pomocy biopsji cienkoigłowej z węzłów chłonnych lub biopsji szpiku i zawiesiny komórek krwi obwodowej stwierdzono, że najczęściej występował fenotyp korowy(CD1a+). Ustalono znaczenie występowania określonych antygenów na komórkach nowotworowych dla uzyskania CR, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od choroby. Doktorantka stwierdziła, że brak antygenów CD2 i CD8, ekspresja poniżej czterech antygenów z panelu pan-T i związana z tym niska dojrzałość

ontogenetyczna komórki prekursorowej wyrażona fenotypem wczesnym pro-T są bardzo silnie związane z wysokim ryzykiem zgonu i niepowodzenia leczenia.

Nasuwają się uwagi dotyczące wniosków. Wniosek jedenasty nie jest oparty na wynikach przedstawionych w pracy i powinien raczej zostać przeniesiony do dyskusji. Ponadto uwaga redakcyjna dotyczy ryciny 4.16, na której przedstawiono DFS zależnie od podtypu immunologicznego. Dwie krzywe są oznaczone jako fenotyp pre-T, jedna z nich powinna być oznaczona jako pro-T.

Niniejsze uwagi w niczym nie umniejszają wagi pracy.

Wnoszę do Wysokiej Rady Centrum Onkologii-Innstitutu im. M. Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lekarza Beaty Ostrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę do Wysokiej Rady o wyróżnienie pracy lekarza Beaty Ostrowskiej. Przedstawiła wyniki leczenia choroby bardzo agresywnej jaką jest T-ALL/LBL. Jest to pierwsze tak duże opracowanie w Polsce dotyczące tego zagadnienia. Na uwagę zasługuje także wyodrębnienie czynników ryzyka, wynikających m.innymi z dojrzałości komórek nowotworowych. Może to mieć istotne znaczenie dla decyzji terapeutycznych w postaci skierowania chorych do transplantacji komórek krwiotwórczych, na co doktorantka zwróciła uwagę w swojej pracy.

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek



Prof. dr hab. n. med.