

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lekarza Beaty Ostrowskiej pod tytułem
**„Ocena programów leczenia przeciw białaczkowego 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”.**
Promotor : Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski.

Celem badania była retrospektywna analiza wyników leczenia chorych na nowotwory wywodzące się z prekursorów linii komórek T o przebiegu klinicznym odpowiadającym pojęciu chłoniaka lub białaczki i leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie w okresie 20 lat (1986-2006)

Temat badania jest dobrze dobrany, gdyż jest to grupa nowotworów o szczególnych cechach klinicznych, występująca u ludzi młodych więc opracowanie doświadczeń referencyjnej kliniki ma duże znaczenie w skali kraju.

We wstępie (38 stron) przedstawiono obraz kliniczny, zasady i strategię leczenia, czynniki prognostyczne z uwzględnieniem ich ewolucji w ostatnich 40-tu latach, znaczenie badania immunofenotypu i monitorowania choroby resztkowej, postępowanie w postaciach opornych i w nawrotach oraz leczenie wysoko dawkowe z autoprzeszczepem komórek krwiotwórczych i rolę przeszczepienia komórek krwiotwórczych alogenicznych. Ta część rozprawy zasługuje na wysoką ocenę, jest napisana w formie wskazującej na dobrą znajomość tematu i oparta na piśmiennictwie z okresu ostatnich 16 tu lat. Na uwagę zasługuje tabelaryczne zestawienia wyników kilkunastu kluczowych badań bardzo dobrze ilustrujące rozwój i stan wiedzy w oparciu o fakty.

Cel pracy sformułowano w 3 punktach które można streścić następująco:

1. Retrospektywna ocena wyników leczenia pacjentów z T-ALL/LBL w macierzystej jednostce, w okresie 1980-2006, w oparciu o programy niemieckiej grupy badawczej GMALL.
2. Ocena roli czynników prognostycznych na podstawie wyników tych badań.

3. Ocena u części badanych prognostycznego znaczenia podtypów immunofenotypowych określanych zgodnie z zaleceniami komisji WHO z 2008 oraz ekspresji antygenów różnicowania komórkowego na komórkach badanych Chłoniaków z linii T.

Spośród 80 pacjentów z T-ALL/LBL leczonych w Klinice Chemioterapii i Klinice Nowotworów Układu Chłonnego COI im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie w latach 1986-2006, 20-tu wykluczono słusznie z badania z powodu różnych odchyłeń w diagnostyce i terapii. Grupa badana składała się z 60-ciu chorych, w tym 40-tu spełniających kryteria rozpoznania T-LBL i 20-tu T-ALL. Mediana wieku 28 lat, w 73% płeć męska, u 57 (95%) zajęcie śródpiersia, w 7% zmiany w OUN i w 15-20% postaci T-LBL zajęcie szpiku (tab.nr 4.1), wskazuje na to, że grupa **ma charakterystykę korespondującą z uznanymi publikacjami i jest reprezentatywna.**

Rozpoznanie ustalane były na podstawie **zalecanych** badań histopatologicznych, immunohistochemicznych jak również badań metodą cytometrii przepływowej (FCM), które stosowano od 1997 roku w sumie u 43 chorych tab.4.2; typ korowy CD1a + rozpoznano w 49%. Należy zaznaczyć, że u części pacjentów badanie FCM wykonano w materiale pobieranym cienkoigłową biopsją aspiracyjną stosując szeroki panel przeciwciał monoklonalnych, co ma cechy oryginalności.

Leczenie prowadzone było wg. czterech stopniowo doskonalonych programów grupy GMALL, - z tego najwięcej - 78% wg wersji 05/93, w okresie 1996-2005. Dwie wcześniejsze wersje programów stosowano w grupach 4-ro osobowych, a najnowszą u 5-ciu pacjentów.

Rozdział zatytułowany „Wyniki” rozpoczyna się opisem charakterystyki pacjentów oraz zastosowanych metod, co omówiono po części wcześniej.

Wyniki leczenia obejmujące częstość i jakość remisji oraz wskaźniki przeżycia przedstawiono w tabeli 4.3 dla całej ocenianej grupy 60-ciu pacjentów leczonych wg. różnych wersji programów GMALL, oraz w formie 2 schematów, z których jeden przedstawia analizę chorych, którzy uzyskali CR (fig 4.1 i 2).

Całkowitą remisję uzyskano po indukcji I/II u 30 chorych (50%), 13 –tu uzyskało ją później, dopiero po konsolidacji, tak że w sumie wskaźnik CR oceniono na 72% (43/60 chorych); czas do CR 50 dni; zakres 22-370 dni wymaga wyjaśnienia. Tylko 2/60 badanych (3%) zmarło w

fazie indukcji i konsolidacji, natomiast aż u 14 tu wystąpiła progresja (23,3%). Po zastosowaniu leczenia podtrzymującego u 68% badanych uzyskano całkowitą ciągłą remisję (CCR), u 23% wystąpiła wznowa, a w 9% zgon.

Osobna analiza (ryc 4.2) wykazała, że odpowiednie wskaźniki w podgrupie pacjentów z wczesną CR, jakkolwiek minimalnie lepsze, nie różniły się statystycznie od grupy z remisją późną uzyskaną dopiero po konsolidacji, czego można się było spodziewać. W omówieniu Autorka zwraca uwagę, że u chorych z PR stwierdzano w radiogramie/CT zmiany resztkowe w śródpiersiu i ci pacjenci zmarli z powodu progresji choroby. Ocena PET/CT i cytofotometryczne badanie MRD były w tym czasie niedostępne.

Przy medianie obserwacji 6,1 roku (2.1-15,4) w grupie pacjentów z uzyskaną CR, żyje 29/43 (DFS=67,4%), Prawdopodobieństwo 5 letniego OS określono na **51+/- 6%**, nawrotu **na 23 +/-7 %**, zgonu w CR na **7 +/- 4**.

Wnioski przedstawiono w 11 punktach, a nie jak się można tego było spodziewać w 3 odpowiednio do 3 celów pracy.

Wnioski 1 i 2 odpowiadają na cel **pierwszy**.

Autorka potwierdza wysoką skuteczność programów GMALL w T ALL/LBL.

Porównanie wyników CR, OS i DFS w podgrupach T-LBL i T-ALL, nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomimo, że w postaci chłoniakowej wskaźniki były nominalnie korzystniejsze. Może to wynikać z **niewielkiej liczebności podgrup, heterogenności choroby i** dyskusyjnych kryteriów diagnostycznych.

Wnioski 3-5 korespondują z celem **drugim**.

Analiza wieloczynnikowa wpływu klasycznych wskaźników kliniczno-laboratoryjnych, wykazała, że jedynie wiek > 35 lat miał niekorzystny wpływ na ryzyko zgonu w czasie leczenia oraz niepowodzenia w stanie remisji.

W badanej grupie **nie potwierdzono** wpływu czasu do uzyskania CR na ryzyko nawrotu. Trzeba jednak zwrócić uwagę na bardzo duży zakres czasu do CR; 22-370 dni, małą liczebność grup oraz na to, że stwierdzenie stanu remisji nie uwzględniało współcześnie

dostępnych badań PET/CT i określenia MRD. Tłumaczy to różnice w stosunku do wyników innych grup roboczych.

Wnioski nr. 6-10 streszczają odpowiedź na zadanie opisane w celu **trzecim**. Określono częstość występowania podtypów wg klasyfikacji WHO 2008; dominował **podtyp korowy CD1a** dodatni (49%), **nie wykazano różnic** rozkładu częstości między T-LBL i T-ALL. Z różnych analiz jedno i wieloczynnikowych wpływu immunofenotypu na przeżycie, można najogólniej wnioskować, że niska dojrzałość ontogenetyczna wpływa niekorzystnie na OS i DFS.

Wniosek nr 11 nie wynika bezpośrednio z pracy. W oparciu o piśmiennictwo i doświadczenia swojego Ośrodka, Autorka wskazuje bardzo słusznie na dużą rolę monitorowania choroby resztkowej oraz badania PET/CT dla optymalizacji leczenia.

Cała praca jest starannie opracowana i napisana. Przedstawiono ją w formie oprawionego druku zwanego, liczącego 177 stron, podzielonego na liczne rozdziały i podrozdziały, co ma ułatwić orientację. Piśmiennictwo obejmuje 138 pozycji, a wyniki są przedstawione w 13-tu tabelach i na 24-ch rycinach.. Zostały one przygotowane bardzo starannie i wymagały dużego nakładu pracy.

Podsumowanie. Chłoniaki / białaczki wywodzące się z prekursorów komórek T, występują stosunkowo rzadko (zachorowalność rzędu 0,2/100 tys/rok) i zebranie odpowiednio dużej grupy jest trudne nawet dla dużych grup roboczych. Badania jednoośrodkowe są rzadko publikowane. Dlatego przedstawiona rozprawa oparta na opisie 60-ciu chorych leczonych w referencyjnym ośrodku i w oparciu o jednolite zasady organizacyjne ma szczególną wartość nie tylko w skali krajowej. Ze zrozumiałych względów zgromadzenie i zbadanie tak dużej grupy chorych wymagało aż 20-tu lat. W tym czasie nastąpił znaczny postęp w diagnostyce, leczeniu onkologicznym i suportywnym. To bardzo utrudniało opracowanie materiału tym bardziej, że leczenie prowadzono według czterech wersji programu jednej z najwyższej ocenianej, niemieckiej grupy badawczej GMALL. Zmiany programu wynikały z ich stopniowego ulepszania, a podążanie za tymi zmianami, w pełni uzasadnione etycznie. Te uwarunkowania ograniczały możliwość analiz w podgrupach,

uzyskiwanie statystycznie znamiennych wyników i porównywania ich z wynikami dużych grup roboczych, co było też niemożliwe ze względu na niedostępność badań MRD i PET u wcześniej leczonych pacjentów. Doktorantka skomentowała to w oparciu o nowe piśmiennictwo i nowe doświadczenia własnego Ośrodka w dyskusji i we wniosku nr 10.

Pomimo tych trudności Autorce udało się przeprowadzić racjonalną analizę kliniczną udawadniającą możliwość stosowania bardzo zaawansowanych programów GMALL we własnym Ośrodku i uzyskanie wyników porównywalnych z ośrodkami zachodnioeuropejskimi. Równocześnie w pracy przedstawiono bardzo wnikliwe analizy znaczenia immunofenotypu, przy czym znaczna część była wykonywana na materiale z biopsji igłowej, co ma cechy oryginalności.

Praca ma istotną wartość jako podstawa do wykorzystania własnych doświadczeń dla optymalizacji leczenia w przyszłości. Uważam, że rozprawa lekarz Beaty Ostrowskiej potwierdza jej dobre przygotowanie do badań klinicznych, jest istotnym elementem Jej dorobku naukowego, a jednocześnie stanowi opracowanie spełniającym wszystkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego przedstawiam Wysokiej Radzie wniosek o dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jerzy Hołowiecki

Prof. dr hab. n. med.



Glisic 20 08 2016