Warszawa, dnia 30.03.2021

Prof. dr hab. med. Krzysztof Jamroziak
Klinika Hematologii
Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
ul. Indiry Gandhi 14,
02-776 Warszawa

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. Anny Kocurek pt.: "Sposoby wczesnej oceny skuteczności leczenia zaawansowanej postaci ziarnicy złośliwej w badaniu PET/CT"

Chłoniak Hodgkina (HL, dawniej ziarnica złośliwa) należy do agresywnych chorób nowotworowych wywodzących się z układu limfoidalnego. Charakterystyczną i nietypową dla innych chłoniaków cechą tego nowotworu jest formowanie głównej masy guza przez naciek ziarniczy złożony z nienowotworowych komórek odczynowych (limfocyty, makrofagi, monocyty), a nie przez nieliczne komórki nowotworowe - Reed-Sternberga (RS) i Hodgkina. HL należy do bardzo rzadkich chorób nowotworowych. Zachorowalność ocenia się na około 2–3 przypadki na 100 tys. osób rocznie, z nieznaczną przewagą mężczyzn, przy czym obserwuje się dwa szczyty zachorowań - w 3 dekadzie i po 50 roku życia. Etiologia HL nie została wyjaśniona, jednak wykazano pewną rolę predyspozycji genetycznej oraz czynników środowiskowych, przede wszystkim zakażenia wirusem Epsteina-Barr, a także palenia tytoniu.

HL jest przykładem spektakularnego sukcesu chemioterapii. Ta dawniej śmiertelna choroba jest obecnie wyleczalna w 80-90% przypadków dzięki zastosowaniu zindywidualizowanej strategii chemioterapii o intensywności dostosowanej do wyjściowych czynników ryzyka oraz wczesnej oceny odpowiedzi. W leczeniu pierwszoliniowym stosuje się zwykle wielolekowe schematy chemioterapii, najczęściej ABVD lub BEACOPP, a u części pacjentów z opornością lub nawrotem chemioterapię wysokodawkowaną wspartą

autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Ponadto, coraz szerzej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych HL wykorzystywane są strategie immunoterapii.

Należy podkreślić, że z uwagi na często młody wiek pacjentów oraz dużą wyleczalność HL istotnym problemem stają się późne powikłania chemioterapii, np. wtórne nowotwory. Z tego względu ważnym i intensywnie eksplorowanym w badaniach klinicznych zagadnieniem jest optymalne dostosowanie intensywności terapii względem stanu zaawansowania i ryzyka biologicznego HL, tak aby zapewnić maksymalną skuteczność i zminimalizować częstość późnych powikłań. Istotnym kierunkiem takich działań badań są próby eskalacji lub deeskalacji chemioterapii na podstawie wczesnej oceny odpowiedzi na chemioterapię. W tym kontekście jest oczywiste, że właściwa metodyka oceny zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia, jak oceny wczesnej odpowiedzi na chemioterapię, ma obecnie ogromne znaczenie. Z uwagi na fakt, że HL należy do chłoniaków PET-awidnych standardową metodą oceny masy i aktywności nowotworu jest aktualnie badanie PET-CT.

Celem rozprawy doktorskiej lek. Anny Kocurek było porównanie różnych sposobów wczesnej oceny skuteczności leczenia zaawansowanego HL za pomocą badania PET/CT Należy podkreślić, że wybrany przez Doktorantkę i Promotora doktoratu problem naukowy jest interesujący pod względem poznawczym i ma potencjalnie istotne implikacje kliniczne.

Przedstawiona do oceny praca liczy łącznie 113 stron i zawiera 140 pozycji piśmiennictwa, z których większość pochodzi z renomowanych czasopism zagranicznych i była opublikowana w ostatnich 10 latach. Praca napisana jest w przeważającej części poprawnym stylistycznie językiem, a także dobrze przygotowana pod względem edytorskim. Tekst uzupełniony jest 16 odpowiednio zaprojektowanymi tabelami oraz 3 rycinami. W pracy zabrakło jednak wykazu skrótów, który ułatwiałby zrozumienie tekstu. W tym miejscu należy jednak podkreślić, że oceniana praca ma układ dość nietypowy w stosunku do standardowej rozprawy doktorskiej, co zostanie jeszcze omówione w dalszej części recenzji.

Pierwszą część stanowi obejmujący 22 strony tekstu „Wstęp". Co nietypowe, na pierwszych 7 stronach „Wstępu" przedstawiono dość obszerne streszczenie pracy, obejmujące opis celów badania, zastosowanej metodyki, uzyskanych wyników oraz ich potencjalnych implikacji klinicznych. Dopiero kolejny rozdział pracy nazwany „Przeglądem Literatury" jest właściwym wprowadzeniem do tematyki pracy, opisującym skrótowo epidemiologię, patogenezę i metody leczenia HL oraz w sposób bardziej rozbudowany metody oceny zaawansowania i oceny odpowiedzi za pomocą parametrów anatomicznych i metabolicznych mierzonych podczas badania PET-CT. Rozdział „Przegląd literatury" byłby dobrym

wprowadzeniem do przedstawienia głównego celu pracy, który stanowiła identyfikacja nowych parametrów wczesnej oceny FDG-PET/CT, umożliwiających w najlepszy sposób wskazanie chorych z dobrą odpowiedzią na pierwsze 2 cykle chemioterapii eskBEACOPP, u których zmniejszenie intensywności dalszej chemioterapii nie obniży skuteczności leczenia. Doktorantka nie przedstawiła jednak celu pracy w optymalnym miejscu, czyli po rozdziale „Przegląd Literatury", a został on przedstawiony wcześniej – w początkowej części rozdziału „Wstęp", co nie wydaje się właściwe.

Do osiągnięcia założonego celu pracy lek. Anny Kocurek zastosowała właściwe metody badawcze. Zostały one dokładnie opisane w liczącym 9 stron rozdziale „Materiały i metody".

Pierwsza część badania polegała na przeprowadzeniu analizy retrospektywnej przebiegu klinicznego oraz ponownej oceny wyników badania PET-CT w grupie 188 chorych leczonych z powodu HL w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2003-2012. Stosowany u tych chorych protokół leczenia obejmował wyjściowo chemioterapię escBEACOPP przez 2 cykle (chociaż w praktyce niektórzy pacjenci otrzymywali 3 lub 4 cykle), a następnie po wczesnej ocenie PET-CT ewentualną deeskalacje chemioterapii do schematu ABVD w przypadku dobrej odpowiedzi lub kontynuację escBEACOPP, łącznie do 6 cykli. Badania PET-CT były wykonywane w Zakładzie medycyny Nuklearnej im. Prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy. W dalszej części pracy z tej grupy wyodrębniono 60 chorych, dla których dostępne były wyniki badania PET-CT z co najmniej 2 punktów czasowych, w tym obligatoryjnie z etapu oceny zaawansowania oraz z etapu wczesnej oceny odpowiedzi po 2 cyklach chemioterapii. Finalnie z tej grupy wyłączono 2 chorych, którzy zmarli przed upływem 5 lat od rozpoznania HL z innych przyczyn. W uzyskanej w ten sposób ostatecznej grupie 58 pacjentów przeanalizowano wartość predykcyjną wyników badania PET-CT ocenianych w sposób standardowy oraz zgodnie z nowatorską metodyką zaproponowaną przez Doktorantkę. Celem takiej analizy grupa badana została podzielona na dwie podgrupy: 1) chorych, którzy osiągnęli odpowiedź i przeżyli przynajmniej 5 lat w remisji po zakończeniu leczenia (n=50), 2) pacjentów z pierwotna opornością lub nawrotem w okresie 5 lat rozpoznania (n=8).

Zapisy wyników badań PET-CT zostały ponownie przeanalizowane przez Doktorantkę z wykorzystaniem odpowiedniego oprogramowania komputerowego do przetwarzania wyników badań obrazowych (OSIRIX, Metavol) uwzględniając parametry PET (wychwytu znacznika) oraz parametry anatomiczne przedstawione za pomocą trzech różnych rodzajów pomiarów (jednowymiarowe, dwuwymiarowe oraz uproszczone wolumetryczne).

Wartość predykcyjna wyników badań została następnie oceniona za pomocą odpowiednich testów statystycznych.

W liczącym 12 stron rozdziale „Wyniki" Doktorantka szczegółowo omawia rezultaty przeprowadzonych badań ilustrując je wykresami i tabelami. W pierwszej części rozdziału omówione są skrótowo wyniki analizy retrospektywnej wszystkich 188 pacjentów z HL leczonych według przyjętej strategii deeskalacji chemioterapii w założonym okresie obserwacji oraz bardziej dogłębnie wyniki 58 pacjentów wybranych do dalszych badań. Pozostała część rozdziału dotyczy analizy wyników badań PET-CT z uwzględnieniem części nuklearnej (PET) i anatomicznej (CT) oraz złożonych metod zaproponowanych przez Doktorantkę. Wyniki analiz odniesiono do różnic pomiędzy grupą chorych pozostających w remisji po 5 latach (n=50) i grupą 8 chorych z opornością/nawrotem.

W „Dyskusji" Doktorantka szczegółowo omawia przeprowadzone dotychczas próby kliniczne w wykorzystaniem wczesnej oceny PET-CT odnosząc je do uzyskanych wyników pracy. Podkreślone zostały również wątpliwości dotyczące problemów z interpretacją takich badań, niedoskonałości stosowanego obecnie podejścia diagnostycznego oraz możliwości częściowego przezwyciężenia tych problemów przy zastosowaniu łącznej analizy części nuklearnej i anatomicznej badania PET-CT zgodnie z metodyką zaproponowaną w pracy. Na zakończenie pracy Doktorantka krytycznie wymienia również potencjalne ograniczenia zaproponowanej przez siebie strategii oraz potencjalne źródła błędów pracy, związane przede wszystkim ze stosunkowo małą i niejednorodną grupą badaną.

Na zakończenie pracy, w rozdziale zatytułowanym „Podsumowanie" Doktorantka przedstawiła główne wyniki pracy i możliwości ich zastosowania w praktyce, w tym szczególnie podkreśliła istotną wartość predykcyjną poniższych miar PET-CT:

- stosunku SUVmax zmiany docelowej do SUV wątroby z punktem odcięcia 1,3
- wielkości zmiany (delta) SUVmax pomiędzy badaniem z etapu wczesnej odpowiedzi i badaniem wykonanym przed leczeniem
- metabolicznej objętości guza (MTV)
- połączenia kryteriów z Deauville dotyczących badania PET z wybranymi miarami redukcji anatomicznej wielkości guza

Niestety, szersza interpretacja tych interesujących wyników nie została przedstawiona w czytelny sposób jako wnioski z pracy.

W mojej opinii najważniejszym osiągnięciem pracy lek. Anny Kocurek jest przeprowadzenie pracochłonnej i innowacyjnej analizy nowych miar i interpretacji wyników

badania PET-CT wykonywanego w ramach wczesnej odpowiedzi HL na chemioterapię. Zaproponowane podejście (lub niektóre jego elementy), w przypadku pozytywnej weryfikacji w innych badaniach, mogłyby zostać wykorzystane w praktyce klinicznej i wpłynąć na poprawę skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii HL. Po wnikliwej analizie rozprawy doktorskiej lek. Anny Kocurek mam kilka uwag, które powinny być uwzględnione przed publikacją uzyskanych wyników:

1. Najistotniejsze uwaga dotyczy podjętej próby zdefiniowania nowych parametrów predykcyjnych w grupie chorych, która z założenia była niejednorodnie leczona. W badanej grupie chorych już zastosowano kryteria deeskalacji chemioterapii w oparciu o wczesną odpowiedź w badaniu PET-CT z zastosowaniem kryteriów odpowiedzi wg klasyfikacji Deauville. Taka strategia sprawiła, że grupa chorych, którzy nie mieli nawrotu była leczona w sposób istotnie różny, niż chorzy z nawrotem/opornością - w pierwszej grupie deeskalację zastosowano u 84% pacjentów, a w drugiej grupie tylko u 37% chorych. Ponieważ są to schematy, które dają istotnie różne odsetki remisji i co za tym idzie pierwotnej oporności, (czyli jednego z kryteriów niepowodzenia przyjętego w badaniu), w istotny sposób ogranicza to wartość zidentyfikowanych parametrów prognostycznych. Dlatego interpretacja wyników badania powinna być ostrożna i powinny one być zweryfikowane w innych grupach pacjentów.
2. Istotną wadą pracy jest także bardzo niestandardowa kolejność i struktura niektórych rozdziałów. Zasadniczo nie podważa to wartości przeprowadzonych badań, ale bardzo utrudnia ich odbiór i ocenę. Szczególne zastrzeżenia budzą: umieszczenie niestandardowego streszczenia na początku pracy, brak jasnego sformułowania celu pracy po rozdziale wprowadzającym poruszaną tematykę (tutaj – „Przegląd literatury"), umieszczenie w rozdziale „Dyskusja" obszernych fragmentów, które raczej powinny się znaleźć we wstępie pracy oraz brak jasnego sformułowania wniosków z pracy.
3. Również język pracy może budzić pewne uwagi. Przede wszystkim Doktorantka używa dosyć archaicznej obecnie nazwy „ziarnica złośliwa" na określenie choroby, która jest od wielu lat określana w terminologii polskiej jako chłoniak Hodgkina. Po drugie fragmenty pracy dotyczące metodyki nowych miar oceny nuklearnej i anatomicznej wyników badania PET-CT powinny być napisane w sposób bardziej przystępny.

Powyższe uwagi nie mają wpływu na moją ogólną pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej lek. Anny Kocurek. Pomimo pewnych błędów Doktorantka rozwiązała samodzielnie złożony problem naukowy, który może mieć istotne implikacje kliniczne. Praca ma szereg aspektów poznawczych i stanowi podstawę do dalszych badań.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 5 z późn. zm.). Mam zaszczyt przedstawić Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi recenzję pracy i prosić Wysoką Radę o dopuszczenie lek. Anny Kocurek. do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie nie wnoszę o wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF JAMROZIAK
hematolog
specjalista chorób wewnętrznych
1126364

30.04.2021