



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ
im. Ludwika Hirsfelda
Polska Akademia Nauk

ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław
tel. (4871) 373 2274, (4871) 373 2316, fax: (4871) 373 2587
<http://immuno.iitd.pan.wroc.pl>

Wrocław, 07.11.2019

**Ocena rozprawy doktorskiej mgr Igi Andrasiak zatytułowanej:
„Wybrane metody analizy statystycznej w ocenie skuteczności leczenia
nowotworów układu chłonnego”**

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku

Analiza danych laboratoryjnych i klinicznych odgrywa niezwykle istotną rolę w prowadzeniu badań naukowych w medycynie. Dzięki tej analizie możliwe jest stawianie i weryfikowanie hipotez dotyczących na przykład określania związków z podatnością na chorobę czy odpowiedzi na zastosowaną terapię i ocenę skuteczności wdrożonego leczenia. Dobór odpowiednich metod statystycznych z umiejętnie wyselekcjonowanym wachlarzem zmiennych oraz poprawne zidentyfikowanie istniejących tendencji daje szansę na wyciągnięcie prawidłowych wniosków i w efekcie umożliwia ich zastosowanie w praktyce.

Dziedziną, która szczególnie mocno zaznacza się w omawianym tu kontekście jest biostatystyka (nazywana również biometrią). Osadzona na pograniczu biologii i statystyki adaptuje ona aparat statystyczny na potrzeby prowadzenia prac badawczych, w szczególności prac podejmowanych w obszarach związanych z medycyną, genetyką, fizjologią. Biostatystyka zajmuje się, między innymi, badaniami obserwacyjnymi, promującymi leki, gdzie wspiera dokonywanie trafnych spostrzeżeń co do ich działania czy też skuteczności w grupach kontrolnych i badanych na podstawie wyliczonej statystycznej istotności.

Poprawna ocena skuteczności leczenia, a szczególnie bezpieczeństwo zastosowanej terapii (brak skutków ubocznych) jest niezwykle ważkim zagadnieniem z punktu widzenia pacjenta i aplikującego leczenie klinicysty. W tym świetle temat „wyboru metod statystycznych w ocenie skuteczności leczenia nowotworów układu chłonnego” uważam za aktualny i zasadny. Tym bardziej, iż istnieje możliwość przeniesienia wyników uzyskanych podczas jego realizacji do praktyki klinicznej. Doktorantka i Jej Promotor niezwykle celnie wpisują się w trend i potrzebę statystycznej analizy danych klinicznych.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Igi Andrasiak została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Tomasza Wróbla. Przygotowano ją w formie monotematycznego cyklu publikacji, zgodnie z nowym trybem przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich. Do rozprawy włączono trzy prace, spójne pod względem tematycznym. Dwie z nich to prace opublikowane w 2017 i 2018 r. w anglojęzycznym czasopiśmie *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* o sumarycznym czynniku wpływu IF=2,308 (20 pkt. MNiSW/KBN). Trzecia praca w języku polskim została opublikowana w 2018 w *Acta Haematologica Polonica* (14 pkt. MNiSW/KBN). Łączna punktacja za cykl to sumaryczny współczynnik wpływu 4,616, 54 pkt. MNSiW/KBN.

Opublikowanie wyników badań w renomowanych czasopismach naukowych jest dodatkowym, przekonującym dowodem na poprawność i atrakcyjność tematyczną podjętych badań.

We wszystkich pracach Doktorantka jest zarówno pierwszym, jak i korespondencyjnym autorem. Autorka dołączyła także oświadczenia współautorów – klinicystów, opisujące ich udział w realizacji badań i przygotowaniu manuskryptów polegający głównie na „przeszukiwaniu baz danych, ekstrakowaniu informacji medycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii, selekcji publikacji pod kątem kryteriów włączenia i wyłączenia”. A w przypadku promotora zakres ten dotyczył „konsultacji aspektów medycznych, współudziału w przygotowaniu tekstu manuskryptu (zamieszczonego w rozdziale Discussion / Dyskusja / punkty końcowe i wnioski) oraz kierowania projektem naukowym obejmującym badania opisane w pracy”. Dokumenty te potwierdzają istotny wkład mgr Igi Andrasiak w przygotowanie publikacji oraz przeprowadzenie analiz statystycznych, które zapewne wykonała samodzielnie.

Do dokumentów nie włączono informacji na temat procentowego udziału współautorów w przygotowanie poszczególnych publikacji oraz zgody na wykorzystanie publikacji do przygotowania rozprawy doktorskiej.

Autorka załączyła Streszczenie w języku polskim i angielskim, w których nie uniknęła pewnych drobnych błędów literowych.

Odnosząc się do badań i analiz statystycznych będących przedmiotem dysertacji, to ujęto je we wspomnianych już dwóch anglojęzycznych pracach, opublikowanych w renomowanym, międzynarodowym czasopiśmie *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. Towarzyszy im praca poglądowa w języku polskim opublikowana w *Acta Haematologica Polonica*.

Z załączonego cyklu publikacji dwie pierwsze są szczególnie istotne z klinicznego punktu widzenia ponieważ porównują one powodzenie wybranych terapii w dwóch grupach pacjentów. Analizy wyników przeprowadzono z użyciem odpowiednich narzędzi statystycznych, a ich wyniki zostały już wcześniej ocenione przez międzynarodowe grono ekspertów, recenzentów publikacji. Podobnie poprawność formalno – językowa, stylistyczna i interpunkcyjna prac została zweryfikowana przez redakcje czasopism przyjmujących je do druku.

Pierwsza z ww. prac dotyczy pacjentów cierpiących na przewlekłą białaczkę limfocytową i efektów leczenia z użyciem bendamustycyny (powszechnie stosowanego cytostatyku) oraz ibrutynibu (cząsteczki nowej generacji, inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona, BTK). Przeprowadzona analiza wykazała, iż bendamustycyna daje wyższy odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie, ale (niestety) przy niższej wartości całkowitego przeżycia w porównaniu do ibrutynibu.

Celem drugiej pracy była analiza i porównanie terapii stosowanych w pacjentów z białaczką włochatokomórkową. Wykorzystano w niej dane kliniczne pochodzące z szeregu opublikowanych prac, w tym raportu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) (Blood 2007). Badania pokazały, iż w pierwszej linii leczenia lub po pierwszym nawrocie choroby bardzo skuteczna jest terapia kladrybiną wraz z leczeniem podtrzymującym rytuksymabem. Natomiast stosowanie wemurafenibu (inhibitor BRAF) może dać dobre wyniki zarówno w nawrocie, jak i w chorobie odpornej na leczenie.

Trzecia z prac, którą przeczytałam z dużym zainteresowaniem, stanowi swoisty, biostatystyczny przewodnik skierowany nie tylko do klinicystów, ale również do innych pracowników naukowych mających do czynienia z analizami danych laboratoryjnych i klinicznych. W przystępny sposób omówiono w nim testy statystyczne oraz punkty końcowe stosowane podczas raportowania badań. Autorzy krok po kroku wprowadzają czytelnika w kolejne obszary, rozpoczynając od charakterystyki analizowanych zmiennych, weryfikacji normalności ich rozkładu, poprzez dobór odpowiednich testów do ich analizy, określenie wartości p i przedziału ufności, dochodząc do opisu punktów końcowych. Do kilku płynących z tej pracy wniosków, z którymi w pełni się zgadzam, należą:

„Wiedza z zakresy statystyki jest (...) kluczowa przy projektowaniu, interpretacji oraz opracowaniu wyników badań. (...) Przy analizie wyników badań należy stosować testy statystyczne odpowiednio dobrane do badanych zmiennych, jak i efektu, który chce się uzyskać. (...) Sekcja *Metody* nie powinna być najkrótszym fragmentem publikacji. (...) precyzyjny opis zastosowanych metod statystycznych, sposobu definiowania punktów końcowych czy też progresji choroby potwierdza wiarygodność otrzymanych rezultatów i wniosków.”

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Igi Andrasiak

Doktorantka bardzo sprawnie porusza się w tematyce rozprawy doktorskiej, cytując zarówno prace źródłowe, jak i najnowsze dane literaturowe.

Wniosek końcowy (konkluzja)

Pracę oceniam wysoko. Pani mgr Igę Andrasiak wykazała się nie tylko praktycznymi umiejętnościami i doświadczeniem związanym z wykorzystaniem narzędzi statystycznych w badaniach naukowych. Przygotowując rozprawę doktorską wykazała się szeroką wiedzą teoretyczną, umiejętnością samodzielnej pracy badawczej oraz, biorąc pod uwagę zadeklarowany wkład w przygotowanie prac do publikacji, krytycznej analizy i prezentacji wyników.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Igi Andrasiak pt. „Wybrane metody analizy statystycznej w ocenie skuteczności leczenia nowotworów układu chłonnego” spełnia warunki określone w art. 13 ust 1. ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 września 2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Igi Andrasiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


prof. dr hab. Katarzyna Bogunia-Kubik