



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku

KIEROWNIK KLINIKI: prof. dr hab. Lidia Gil

60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84 ; tel. +48 61 854 93 83/ fax +48 61 854 93 56
e-mail: lidia.gil@skpp.edu.pl; sekretariat: e-mail: jadwiga.dworek@skpp.edu.pl

Poznań, dnia 7.07.2021 r

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarza Łukasza Hajaca

Ekspresja Ki 67 i kaspazy 3 oraz analiza wybranych czynników prognostycznych wpływających na uzyskanie I i II remisji u chorych na chłoniaki złośliwe

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 126/IV/2021 z dnia 22.04.2021 o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Chłoniaki nieziarnicze (chłoniaki nie-Hodgkina) stanowią heterogenną grupę nowotworów układu chłonnego, są rozpoznawane w każdym wieku, a w ostatnich latach obserwuje się wzrost ich częstości występowania. Pomimo niewątpliwego postępu dotyczącego skuteczności leczenia chłoniaków, ciągle u znaczącego odsetka chorych, zwłaszcza z chłoniakami agresywnymi, stwierdza się oporność lub nawrót choroby po leczeniu. W zależności od podtypu histologicznego i zaawansowania chłoniaka, w planowaniu strategii leczenia znaczenie mają wskaźniki (indeksy) prognostyczne oraz biomarkery kliniczne, metaboliczne i laboratoryjne. W obliczu tego problemu, temat badań podjęty przez doktoranta jest niezmiernie ważny i aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarza Łukasza Hajaca obejmuje 114 stron. Rozprawa zawiera, zgodnie z przyjętymi standardami, wstęp, cel pracy, metodykę, wyniki, dyskusję, podsumowanie, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo i wykaz tabel i rycin, zebrane w 13 rozdziałów.

„Wstęp” jest bardzo rozbudowany, ale ciekawy. Stanowi dobre wprowadzenie do analizy wyników przedstawionych w pracy. Doktorant przedstawił nie tylko charakterystykę chłoniaków nieziarniczych (definicja, podział, epidemiologia, etiopatogeneza, obraz kliniczny, diagnostyka, rokowanie, leczenie), ale także podstawy limfopoezy. Najciekawsza część wstępu w opinii recenzenta dotyczy charakterystyki i znaczenia antygenu Ki67 oraz kaspazy 3 w chorobach nowotworowych i chłoniakach.

Podstawowe cele pracy obejmowały analizę czynników wpływających na możliwość uzyskania I i II remisji chorych na chłoniaki nieziarnicze, ze szczególnym uwzględnieniem ekspresji Ki67 i kaspazy 3. Zaplanowano analizę retrospektywną obejmującą stan biologiczny pacjenta, wyniki analiz laboratoryjnych, zaawansowanie choroby, wskaźniki rokownicze, sposób leczenia (rodzaj leczenia, gęstość dawki). Cele dodatkowe, opracowane w postaci pytań, chociaż dość rozbudowane, zostały sformułowane jasno i wystarczająco precyzyjnie.

W rozdziale „Metodyka” autor zwięźle charakteryzuje badaną grupę (kryteria włączenia do analizy), przedstawia zakres danych analizowanych w pracy oraz omawia metodykę oznaczania Ki 67 oraz kaspazy 3. W opinii recenzenta to w tej części pracy, a nie w rozdziale „Wyniki”, należałoby podać bardziej precyzyjne definicje badanych parametrów, np. przyjęte normy ocenianych parametrów laboratoryjnych; przyjęte indeksy prognostyczne (dla różnych chłoniaków stosuje się różne systemy); przyjęte „rodzaje” leczenia, itp.

Wyniki autor przedstawił w sposób szczegółowy, dokumentując je 4 tabelami i 37 rycinami. Doktorant potwierdził przydatność skali Ann Arbor oraz skali rokowniczej IPI do przewidywania progresji i zgonu chorych na chłoniaki w okresie rozpoznania, jak i w nawrocie (dotyczy IPI). Potwierdził wpływ uzyskania odpowiedzi na leczenie na całkowite przeżycie. Ciekawe obserwacje dotyczą czynników wpływających korzystnie na odpowiedź na leczenie w nawrocie: dłuższy czas do wznowy, wyższe stężenie hemoglobiny, większa

liczba kursów chemioterapii i utrzymanie pełnej gęstości dawek cytostatyków, zastosowanie radioterapii. Autor wykazała znaczenie predykcyjne wysokiej ekspresji Ki67 u chorych na chłoniaki indolentne oraz znaczenie ekspresji kaspazy 3 w przewidywaniu zgonu. Uzyskane wyniki mają nie tylko wartość poznawczą, ale także praktyczną. Mogą być pomocne w planowaniu leczenia, zwłaszcza pacjentów z chłoniakiem nawrotowym.

Analiza statystyczna jest rozbudowana i poza metodami klasycznymi obejmuje rzadziej stosowaną w medycynie analizę taksonomiczną. W opisie wyników doktorant posługuje się głównie językiem statystycznym, co może utrudniać właściwą interpretację danych.

W rozdziale „Dyskusja” doktorant sprawnie i szeroko omawia wyniki własnej analizy, odnosząc się także do opracowań innych autorów. Ta część pracy jest bardzo systematyczna podzielona na podrozdziały, co ułatwia jej czytanie i analizę. Z obowiązku recenzenta, ale i transplantologa chciałabym podkreślić, że transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych jest standardowym postępowaniem u chorych z chłoniakami nawrotowymi i opornymi, a grupie pacjentów chemioterapii znamiennie statystycznie wydłuża przeżycie, co wykazano już wiele lat temu. Zastanawia mała liczba chorych zakwalifikowanych do tej procedury w analizowanej grupie. Wskazuje to na potrzebę ciągłej dyskusji w środowisku hematologów i onkologów dotyczącej skuteczności terapii komórkowych w leczeniu chłoniaków, obejmującej dzisiaj nie tylko autotransplantacje, ale także terapię CART.

Sformułowane wnioski stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione cele i zadania badawcze. Piśmiennictwo jest bogate, obejmuje 191 pozycji; dominuje piśmiennictwo zagraniczne, jest ono odpowiednio dobrane i wykorzystane w pracy. Stanowi dobry przegląd aktualnej literatury dotyczącej przeprowadzanych badań i dowodzi dobrej znajomości wielu zagadnień związanych z leczeniem chłoniaków.

W pracy znajduje się kilka błędów edytorskich, które nie mają wpływu na jakość pracy i świadczą o dużej samodzielności doktoranta. Rozprawa napisana jest poprawną

polszczyzną, z dbałością o stronę graficzną. Autor zachowuje właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Doktorant wykazał się umiejętnością formułowania i rozwiązania aktualnego problemu badawczego, uzyskał interesujące i ważne wyniki oraz przedstawił dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Doktorant osiągnął zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Podsumowując, rozprawa jest oryginalnym dorobkiem autora; spełnia warunki określone w art. 13 ust 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Łukasza Hajaca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil

