

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Joanny Niesiobędzkiej- Krężel pt.:
„Ocena ewolucji metod leczniczych wykorzystywanych w przewlekłej białaczce
szpikowej w ciągu ostatnich 40 lat w praktyce klinicznej:
analiza skutków wykorzystania poszczególnych metod”

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) należy do grupy chorób mieloproliferacyjnych. Cechą charakterystyczną PBSz jest obecność chromosomu Philadelphia i genu BCR/ABL. Gen BCR/ABL wysyła do krwinek białych potrójny sygnał:

- intensywne namnażanie się granulocytów,
- zahamowanie niszczenia zbędnych granulocytów,
- zablokowanie przylegania białych krwinek do podścieliska w szpiku, dzięki czemu dostają się one łatwo do krwi obwodowej.

W leczeniu tej jednostki chorobowej były lub są stosowane następujące formy terapii:

- Busulfan
- Hydroksykarbamid
- Interferon alfa
- Inhibitory kinazy tyrozynowej
- Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

W leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej dokonał się olbrzymi postęp. Od etapu, w której była chorobą śmiertelną, przeszliśmy do takiego, w którym chorzy żyją tak długo, jak ich zdrowi rówieśnicy. Stało się to możliwe dzięki lekom - inhibitorom kinazy tyrozynowej, które jednak pacjent musiał przyjmować stale i codziennie. Z czasem okazało się, że u części chorych można je odstawić. Głęboką remisję choroby trwającą co najmniej 2 lata, umożliwiającą odstawienie leków, udaje się osiągnąć u 20-30% pacjentów leczonych lekiem pierwszej generacji i u 40-50% leczonych lekami drugiej generacji. U ok. połowy takich chorych udaje się następnie utrzymać efekt TFR (ang. *TFR - Treatment Free Remission*). U pozostałych obserwuje się wznowę choroby, ale stosunkowo łatwą do opanowania po powrocie do przyjmowanych leków, o ile włączy się je odpowiednio szybko.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Joanny Niesiobędzkiej- Krężel pt.:
„Ocena ewolucji metod leczniczych wykorzystywanych w przewlekłej białaczce szpikowej w ciągu ostatnich 40 lat w praktyce klinicznej: analiza skutków wykorzystania poszczególnych metod”

porusza istotne problemy kliniczne dotyczące terapii przewlekłej białaczki szpikowej jakimi są:

- Konieczność objęcia analizą skuteczności leczenia wszystkich pacjentów na przewlekłą białaczkę szpikową bez zastosowania szczegółowych kryteriów włączenia i wyłączenia używanych w badaniach klinicznych- czyli „urzeczywistnienia” wyników skuteczności terapii p-nowotworowej
- Postępowanie terapeutyczne w sytuacjach nietypowych wynikających z sytuacji pacjenta, np.: tolerancji leczenia
- Zastąpienie oryginalnego preparatu imatynibu generykami

Stąd też celami pracy lek. Joanny Niesiobędzkiej- Krężel były:

1. Analiza skutków stosowania dotychczasowych metod leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w praktyce klinicznej w odniesieniu zarówno do skutków korzystnych, jak i niepowodzeń i ich możliwych przyczyn ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów kinaz tyrozynowych.
2. Ocena skuteczności leczenia generykiem imatynibu w 12 miesięcznej obserwacji w porównaniu do leku oryginalnego.
3. Analiza postępowania w przypadkach o nietypowym przebiegu.

Postawione cele pracy należy uznać za godne realizacji.

Na przeprowadzenie badań Autorka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Rozprawa doktorska obejmuje wraz ze streszczeniami, wykresami i ilustracjami 170 stron wydruku komputerowego.

Układ pracy jest poprawny.

Wnioski: zostały sformułowane w sposób opisowy, stanowią odpowiedzi na postawione cele pracy. Na podstawie uzyskanych wyników Autorka przedstawiła następujące wnioski:

1. Wprowadzanie kolejnych nowych metod leczniczych przewlekłej białaczki szpikowej wiązało się ze stałą poprawą wyników leczenia. Jednakże nowe metody nie eliminują starszych (poza wykorzystaniem nisko dawkowanego busulfanu), a jedynie ograniczają ich wykorzystanie do ściśle określonych

sytuacji. Mimo ogromnej poprawy przeżycia nadal są jednak chorzy, którzy umierają z powodu tej choroby mimo zastosowania wszystkich dostępnych metod, co wymaga poszukiwania dla nich nowych rozwiązań leczniczych.

2. Zastąpienie oryginalnego preparatu imatynibu Glivec przez preparat generyczny Meaxin nie spowodowało zmniejszenia skuteczności ani tolerancji leczenia.
3. Praktyka kliniczna jest konfrontowana z sytuacjami, które przez swoją nietypowość nie mogą być objęte analizą statystyczną, ale wymagają indywidualnych decyzji leczniczych.
4. Stałe wydłużanie przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową wiąże się z nawarstwianiem na proces leczniczy dotyczący tej choroby problemów związanych z wszelkimi innymi chorobami lub sytuacjami zdrowotnymi (np.: ciąża), które dodatkowo mogą wystąpić u tych chorych, co wymaga dalszego indywidualizowania terapii związanego nie tylko z opornością choroby podstawowej na zastosowane leczenie, ale także z tym, że w związku z interferencją działań niepożądanych danej metody leczenia z innymi problemami pacjenta dana metoda nie będzie mogła być u niego stosowana..

Piśmiennictwo jest dobrane właściwie, liczy 255 pozycji i jest odpowiednio zacytowane w pracy.

Zalety pracy i uwagi do niej

A. Od strony merytorycznej:

1. Niewątpliwą zaletą jest opis 40-letnich wyników leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w ramach aktualnie dostępnych w danym okresie możliwości.
2. Jedną z pierwszych na świecie analiza porównująca oryginalny preparat imatynibu z generykiem.
3. Zestawienie wyników leczenia oraz analiza przypadków stanowią niewątpliwie interesujący materiał prowokujący do dalszych analiz.
4. Wydaje się możliwym dokonanie pogłębionej analizy statystycznej w wielu przypadkach interpretacji wyników, zwłaszcza tam, gdzie liczebności były wyższe niż 30.



5. Wartość merytoryczna analiz zawartej w r. 5 (Omówienie) opiera się w dużym stopniu na ocenie wartości procentowych, co przy bardzo niskich liczebnościach ma charakter mało precyzyjny, a nawet może sugerować niewłaściwą interpretację.

B. Od strony formalnej

1. Liczne uchybienia stylistyczne i interpunkcyjne.
2. Konstrukcja tabel, zwłaszcza w analizie procentowej wyników niezbyt jasna i metodologicznie niezbyt udana.
3. Przytaczane normy i tabele powinny mieć w stosownym miejscu podane źródła (po tytule).

Przykłady:

s. 16 – nieuprawnione stwierdzenie: „nie wpłynęło na wydłużenie życia”.

s. 17 – „powodzenie dotyczyło” – wielokrotnie powtarzane sformułowanie. Po polsku: „powodzenie osiągnęło” lub „powodzeniem zakończyło się” .

Wnioski na s. 17 i 18: należy ponumerować ze względu na ich znaczenie.

s.64 – nie do zaakceptowania zdanie (pod tabelą) rozpoczynające się od „Czyli włączono w tym czasie...”

Na wielu stronach, np. s. 48, 72, 76, 80, fatalne rozmieszczenie tabel (brak sformatowania), które spowodowało ich przeniesienie na dwie strony. Brak sformatowania dotyczy wszystkich tabel.

s. 73: 4.1.5.1.3.1 - „Urok” sześciopunktowej numeracji kolejnych podpunktów jest co najmniej wątpliwy.

s. 80: jaki sens ma interpretacja procentowa w tabeli 15. Nie tylko w tej.

s.127: Wątpliwości mogą budzić niektóre odwołania do literatury, np. ostatnie zdanie brzmi: „W grupie 137 chorych leczonych imatynibem jedynie 14 osób (10,2%) wymagało zmiany leczenia na inhibitor drugiej generacji, a tylko 12 pacjentów (8,8%) zaprzestało kontynuacji takiego leczenia. Tak więc ponad 90% leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych odniosło z tego korzyść (201). Pozycja 201 jest rocznym raportem z terenu Australii. Brak odniesienia co do wniosku końcowego, stwierdzającego podobieństwo wyników lub ewentualnych różnic.

Ocena ogólna:

Mimo braków w zakresie formalnego opracowania (styl, interpunkcja, minimalistyczne podejście w zakresie opracowania statystycznego, budząca wątpliwości w zakresie przejrzystości konstrukcja tabel) pracę oceniam pozytywnie ze względu na zaprezentowany materiał oraz zasadnicze refleksje nad nim.

Zwracam się zatem o dopuszczenie lek. Joanny Niesiobędzkiej- Krężel do dalszych etapów przewodu doktorskiego, dziękując jednocześnie za przywilej recenzowania tej pracy.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Hepatologii
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego

prof. dr hab. n. med. Piotr RZEPECKI

04/06/2018