

Jagiellonian University Medical College; Plasma Cell Dyscrasias Center at the Department of Hematology;
Kraków Branch Polish Society of Hematology and Blood Transfusion; The Myeloma Treatment Foundation Centre;
31-501 Kraków, Kopernika 17 str.; Poland; tel +48601539077 www.szpiczak.org
Kraków, dnia 29 lipca 2023 rok

**Recenzja rozprawy doktorskiej
lek. Martyny Maciejewskiej zatytułowanej:**

**„Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ambulatoryjnej mobilizacji
krwiotwórczych komórek macierzystych małymi dawkami
arabinozydu cytozyny (AraC) i G-CSF u chorych
na szpiczaka plazmocytozowego”**

Szpiczak plazmocytozowy (ang. multiple myeloma, MM) jest złośliwym nowotworem hematologicznym wywodzącym się ze zróżnicowanych komórek B. Stanowi 1-2% wszystkich nowotworów i około 10-15% nowotworów hematologicznych. Ostatnie dekady przyniosły znaczący postęp w leczeniu MM — do praktyki klinicznej włączono leki immunomodulujące, takie jak talidomid (oraz jego nowsze pochodne lenalidomid, pomalidomid, iberdomid), inhibitory proteasomów (bortezomib, carfilzomibe), przeciwciała monoklonalne (daratumumab, elotuzumab), limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym skierowanym przeciwko BCMA (B-cell Maturation Antigen) oraz coraz przeciwciała bispecyficzne skierowane przeciwko antygenom CD3 oraz BCMA (teclistamab, elotuzumab). Pomimo znaczącego postępu metod diagnostycznych oraz sposobów terapii szpiczak plazmocytozowy wciąż pozostaje chorobą nieuleczalną, a autologiczne przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych (autoHSCT) nadal stanowi standard postępowania u pacjentów, którzy uzyskują co najmniej częściową odpowiedź (ang. partial response, PR). Wielokrotnie udowodniono w badaniach klinicznych statystycznie znaczące wydłużenia zarówno całkowitego przeżycia (ang. overall survival, OS) jak również przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) w przypadku zastosowania tej opcji terapeutycznej. U każdego pacjenta kwalifikującego się do tej procedury, po uzyskaniu pierwszej remisji choroby można zastosować leczenie wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą

autoHSCT. W zależności od odpowiedzi na leczenie, ryzyka cytogenetycznego wykonuje się procedurę pojedynczą lub tandemową. Ograniczeniem takiego postępowania może być niewystarczająca liczba zebranych macierzystych komórek krwiotwórczych (mkk) do autoHSCT. W związku z tym zagadnienia kolekcji mkk w aspekcie leczenia pacjentów z MM są pożądaną tematyką prac badawczych.

Tematem przedłożonej do recenzji interesującej rozprawy doktorskiej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ambulatoryjnej mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów ze MM. Rozprawa doktorska została przygotowana w formie pracy monograficznej. Składa się z 73 stron, 7 rycin oraz 9 tabel, z klasycznym podziałem na wstęp, metodologię, wyniki, dyskusję oraz wnioski. W bibliografii znajduje się 43 pozycje przywołujące zarówno wytyczne, prace pogładowe oraz oryginalne, z czego te ostatnie dominują. Przedstawione w rozprawie doktorskiej wyniki nie zostały do tej pory opublikowane. Promotorem pracy doktorskiej jest pan prof. dr hab. n. med. Emilian Snarski – obecnie kierownik Oddziału Klinicznego Hematologii Szpitala Klinicznego w Zielonej Górze. Retrospektywna analiza została przeprowadzona na podstawie danych medycznych pacjentów, u których w latach 2016-2020 przeprowadzono kolekcję macierzystych komórek krwiotwórczych w Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Praca została przeprowadzona z akceptacją Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym - AKBE/105/2019.

Wstęp podzielono na 5 podrozdziałów. Autorka pracy w pierwszym podrozdziale wprowadza kluczowe pojęcia, definiuje jednostkę chorobową umieszczając szpiczaka mnogiego (oraz jego podtypy) w zasadniczej grupie dyskracji plazmocytowych, przytacza dane epidemiologiczne.

Kolejne podrozdziały poświęcone są leczeniu, stratyfikacji pacjentów do terapii z uwzględnieniem kwalifikacji do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autoHSCT. Doktorantka w sposób zwięzły przedstawia możliwości terapeutyczne pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Podrozdziały wstępu dotyczące mobilizacji i kolekcji macierzystych komórek krwiotwórczych w sposób schematyczny przedstawiają zagadnienie. W dalszych rozdziałach przedstawiono wady i zalety mobilizacji komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej z zastosowaniem różnych schematów chemioterapii, GCF (granulocyte - colony stimulating factor), plerixaforu z

uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa poszczególnych schematów.

Podsumowując Streszczenie i Wstęp zostały przedstawione z niewielkimi błędami:

- edytorskimi (np. użycie skrótu, który nie został wyjaśniony AHST, auto-SCT, HCT-CI, nieprawidłowa jednostka w stężeniu białka monoklonalnego G/L zamiast g/l, brak wyjaśnienia skrótów użytych w tabelach, wykaz skrótów nieprawidłowo wyjaśniony np. SD - protokół kolekcji komórek jednojądrowych, OR – (ang. stable disease) – stabilizacja choroby,
- merytorycznymi: poza gammapatią o nieznanym znaczeniu (MGUS) wyróżniamy również gammapatię monoklonalną o znaczeniu nerkowym (MGRS), rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy opiera się wyłącznie na stwierdzeniu monoklonalnych plazmocytozy. Cechy morfologiczne, immunologiczne, radiologiczne nie stanowią kryteriów rozpoznania MM, a jedynie służą do określenia wskazań do leczenia. Obecność białka monoklonalnego, zmian cytogenetycznych również nie jest kryterium rozpoznania MM.

Wstęp ogólnie uważam, iż jest prawidłowo napisany i wprowadza czytelnika do tematyki pracy w sposób właściwy. Kolejny rozdział Założenia i Cel Pracy zostały jasno zredagowane. W następnym rozdziale Materiał i Metoda doktorantka przedstawia grupę pacjentów włączonych do retrospektywnej analizy z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia. Łącznie badanie objęło 113 pacjentów poddawanych procedurze autoHSCT w Klinice Hematologii Transplantacji i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: 90 chorych z 'de novo' zdiagnozowanym MM oraz 23 z chorobą nawrotową. Przedstawiono zarys postępowania z uwzględnieniem kwalifikacji do procedury, wykazu niezbędnych badań w tym laboratoryjnych, obrazowych. Przedstawiono sposób podania chemioterapii mobilizującej oraz schemat stosowania G-CSF. Opisano zmianę sposobu podawania G-CSF bez wyjaśnienia przyczyny, co z punktu widzenia tematu badawczego mogło mieć znaczenie w analizie zebranych danych. Nie wyjaśniono, dlaczego ustalono dzień kolekcji (14 doba) niezależnie od ilości komórek CD34+ we krwi obwodowej, chociaż we wstępie pracy podkreślono konieczność osiągnięcia odpowiedniej liczby komórek CD34+ przed przystąpieniem do procedury („czas wyrzutu mkk do krwi obwodowej nie jest tak precyzyjnie

przewidywalny jak w przypadku mobilizacji samym czynnikiem wzrostu. Należy systematycznie kontrolować odsetek komórek CD34+ we krwi obwodowej ...”). Liczba ustalonych sesji aferez nie jest jasna. W dwóch różnych miejscach podane są dwie różne liczby maksymalnych zabiegów (3 lub 4). Brak jest podania sposobu obliczania ilości zgromadzonych komórek CD34+ w worku kolekcyjnym. Czy przeprowadzona analiza była oparta o wyliczenia na podstawie liczby zebranych leukocytów i odsetka komórek CD34+ z uwzględnieniem masy ciała pacjentów – brak jest w/w informacji, która z punktu widzenia tematyki pracy wydaje się mieć duże znaczenie.

W rozdziale Wyniki przedstawiono ciekawie ogólny zarys charakterystyki populacji z podziałem na płeć oraz określeniem średniego wieku. Trzeba jednak podkreślić, iż nie znalazłem precyzyjnie podania bezwzględnej liczby pacjentów, którzy uzyskali poszczególne odpowiedzi na leczenie (PR, Very Good Partial Response - VGPR, Complete Remission - CR), uwzględniono jedynie wynik procentowy. Brak charakterystyki dotyczącej chorób towarzyszących, podtypu szpiczaka mnogiego, charakterystyki cytogenetycznej i prognostycznej z uwzględnieniem: Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (ang. International Staging System, ISS) czy Zrewidowanego Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (ang. Revised International Staging System, R-ISS).

Dodatkowo zgodnie z obowiązującymi standardami, każda zmiana schematu leczenia niezależnie od przyczyny, jest równoznaczna z zastosowaniem kolejnej linii leczenia, co nie zostało uwzględnione w projekcie. Nie można kwalifikować pacjentów jako pierwszą linię leczenia, gdy zmieniono schemat terapii na inny.

Ponadto zmiana trybu mobilizacji mkk z ambulatoryjnego na stacjonarny zgodnie z założeniami projektu powinna dyskwalifikować pacjenta z dalszej analizy.

Rycina 4 jest trudna do analizy, gdyż brak jest jakichkolwiek oznaczeń, które mogły pomóc w prawidłowej jej interpretacji.

W rozdziale: Ocena skuteczności mobilizacji również brak podania zakresów, przytoczono jedynie średnie z otrzymanych wyników.

Niejasna w interpretacji pozostaje kwestia kolekcji macierzystych komórek w drugiej grupie pacjentów. Brak jest określenia minimalnej wymaganej liczby

komórek CD34+ we krwi obwodowej, która umożliwiała pacjentom przystąpienie do kolekcji mkk.

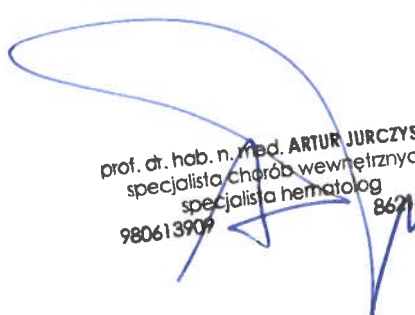
Ocena morfologii po autoHSCT w poszczególnych punktach czasowych nie była tematem analizy, nie została uwzględniona w założeniach projektu. Brak jest komentarza, dlaczego kontroli morfologii dokonywano w 3, 6, 12 miesiącu po autoHSCT. Dodatkowo co należy podkreślić grupa pacjentów podlegających ocenie jest niereprezentatywna, gdyż dotyczy mniej niż połowy chorych. Doktorantka nie uwzględniła w analizie jakie kryteria przyjęto za niepowodzenie przeszczepienia, braku kryteriów regeneracji układu krwiotwórczego.

Rozdział dotyczący oceny bezpieczeństwa ambulatoryjnej mobilizacji nie powinien być analizowany ze względu na brak obiektywnych metod potwierdzających bezpieczeństwo procedury. Autorka poza subiektywnymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów i związanymi najpewniej z zastosowanym leczeniem, nie może analizować innych powikłań tj. np. małopłytkowości. W projekcie badania brak jest określenia sposobu monitorowania potencjalnych zdarzeń niepożądanych oraz powikłań np. badania morfologii, które upoważniałyby do wyciągnięcia daleko idących wniosków o braku takiego powikłania. Tym bardziej zastanawiający jest fakt wykrycia obniżonej liczby płytek krwi u 4 pacjentów.

Założenia projektu nie uwzględniły właściwego monitorowania bezpieczeństwa ambulatoryjnej mobilizacji mkk, brak jest podania sposobu pozyskiwania danych o subiektywnych objawach z uwzględnieniem ich nasilenia (np. ankieta „*quality of life*”). Brak jest informacji o jakiegokolwiek profilaktyce przeciw infekcyjnej, sposobie leczenia infekcji i uwzględnienia ich wpływu na skuteczność mobilizacji. Jednak całościowo uważam, iż sposób prezentacji większości rezultatów wydaje się dość zrozumiały. Przedstawione wyniki wypełniają cele niniejszej dysertacji, tj. bezpieczeństwa stosowanej procedury.

W następnym rozdziale doktorantka podejmuje ciekawą dyskusję otrzymanych wyników. Odnosi je do licznych opublikowanych prac naukowych, przytaczając przykłady podobnych schematów mobilizacji z uwzględnieniem ich bezpieczeństwa i skuteczności. Warto podkreślić implikacje kliniczne pracy doktorskiej lek. Martyny Maciejewskiej, co jest niewątpliwie jej atutem. Podawanie małych dawek

arabinozydu cytozyny oraz G-CSF jest skutecznym i bezpiecznym sposobem mobilizacji, możliwym do zastosowania całkowicie w trybie ambulatoryjnym. Wyżej wymienione uwagi recenzenta nie umniejszają jakości oraz znaczeniu przedłożonej rozprawy doktorskiej. Niniejszym stwierdzam, iż przedłożona do mojej oceny rozprawa doktorska lek. Martynty Maciejewskiej wypełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 z dn. 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).


prof. dr. hab. n. med. ARTUR JURCZYŻYN
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hematolog
980613909 8621825

29 VII 2023 r.