

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Szymczyka pt. „Optymalizacja leczenia chorych na
chłoniaka z komórek płaszczu w Centrum Onkologii- Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w
Warszawie”**

Wstęp

Chłoniak z komórek płaszczu (ang. mantle cell lymphoma, MCL) jest nowotworem wywodzącym się z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Stanowi trzeci pod względem występowania typ chłoniaka nie-Hodgkinowskiego w Polsce. Cechuje się zazwyczaj uogólnionym zajęciem węzłów chłonnych oraz często śledziony, wątroby i szpiku kostnego. Przebieg kliniczny jest zróżnicowany, od indolentnego do bardzo agresywnego, co częściowo koreluje z podtypem cytologicznym chłoniaka. Podstawową metodą leczenia MCL jest skojarzenie chemioterapii z immunoterapią przeciwciałem monoklonalnym. Zastosowanie mają też: radioterapia, w tym – wielkopolowa wspomagana transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych, leczenie ukierunkowane na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe, inhibitory proteasomu oraz leki immunomodulujące. Choroba ma charakter nawrotowy, a jedyną metodą stwarzającą szansę wyleczenia jest transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych. Ze względu na duże ryzyko zagrażających życiu powikłań nie należy ona jednak do standardu postępowania.

MCL jest chorobą rzadką. Współczynnik zachorowań wynosi 2-3/10⁵. Stan biologiczny chorych i możliwości w zakresie stosowania intensywnej terapii cytoredukcyjnej są zróżnicowane. Optymalizacja postępowania z zachowaniem zasad „medycyny opartej na faktach” nie jest więc możliwa w ramach pojedynczych ośrodków, ani nawet narodowych grup badawczych. Wyznaczanie standardów poprzez realizację prospektywnych badań klinicznych wymaga współpracy międzynarodowej.

Cel i struktura pracy

Lekarz Michał Szymczyk za cel wyznaczył optymalizację leczenia chorych na MCL w Centrum Onkologii - Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Realizował go jako pracownik Instytutu, ale też aktywny członek Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), gdzie pełni funkcję skarbnika oraz przewodniczącego sekcji MCL, a także członek Europejskiej Sieci MCL (EMCLN), w której reprezentuje polskie środowisko hamatoonkologiczne. Efektem tej działalności jest 10 prac ze współautorstwem doktoranta, opublikowanych w najbardziej prestiżowych czasopismach naukowych. Łączny „wskaźnik oddziaływania” (IF) tych prac to 171,489. Były one jak dotąd cytowane 551 razy. W przedstawionej do oceny rozprawie doktorant omawia wyniki poszczególnych prac. Jest to poprzedzone wstępem, obejmującym przegląd danych dotyczących epidemiologii, patogenez, diagnostyki, symptomatologii, leczenia i rokowania MCL. Wprowadzenie to stanowi kompendium ułatwiające właściwą interpretację załączonych publikacji oryginalnych. Potwierdza wiedzę ekspercką, którą dysponuje doktorant, świadczy też o jego dużym talencie dydaktycznym.

Ocena poszczególnych publikacji

1. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, **Szymczyk M**, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520-31.

Praca przedstawia wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania zrealizowanego w ramach EMCLN, dotyczącego chorych niekwalifikujących się do terapii wysokodawkowej. W ramach leczenia pierwszej linii otrzymywali oni jeden z dwóch schematów immunochemioterapii: R-CHOP lub R-FC. Druga randomizacja następowała po zakończeniu indukcji i dotyczyła leczenia podtrzymującego, w ramach którego stosowano interferon α w postaci krótko działającej bądź pegylowanej, albo też rytuksymab. W analizie, która objęła 532 chorych wykazano wydłużenie przeżycia w ramieniu R-CHOP, a także u chorych otrzymujących podtrzymywanie rytuksymabem. Tym samym wyznaczono nowy standard postępowania u chorych na MCL w starszych grupach wiekowych, bądź obciążonych istotnymi chorobami współistniejącymi.

2. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, Stilgenbauer S, Kaiser F, Doorduijn JK, Salles G, **Szymczyk M**, Tilly H, Kanz L, Schmidt C, Feugier P, Thieblemont C, Zijlstra JM, Ribrag V, Klapper W, Pott C, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 20;38(3):248-256.

Publikacja dotyczy długoterminowej obserwacji chorych leczonych w ramach opisanego w pierwszej pracy badania klinicznego. Przy medianie obserwacji wynoszącej 7,6 roku potwierdzono raportowane wcześniej różnice dotyczące przeżycia. Wykazano też dobrą tolerancję terapii podtrzymującej rytuksymabem po wcześniejszym leczeniu R-CHOP. Udokumentowano, że podtrzymywanie rytuksymabem może być prowadzone bez ograniczeń czasowych. Potwierdzono więc pierwotne wnioski, wzbogacając je o istotne klinicznie informacje dotyczące opieki długoterminowej.

3. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, **Szymczyk M**, Bouabdallah R, Kneba M, Hallek M, Salles G, Feugier P, Ribrag V, Birkmann J, Forstpointner R, Haioun C, Hänel M, Casasnovas RO, Finke J, Peter N, Bouabdallah K, Sebban C, Fischer T, Dührsen U, Metzner B, Maschmeyer G, Kanz L, Schmidt C, Delarue R, Brousse N, Klapper W, Macintyre E, Delfau-Larue MH, Pott C, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling M; European Mantle Cell Lymphoma Network. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10044):565-75.

W pracy przedstawiono wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania zrealizowanego w ramach EMCLN, dotyczącego chorych w wieku poniżej 65 lat. W ramieniu referencyjnym stosowano leczenie indukujące wg schematu R-CHOP, a w ramieniu eksperymentalnym – naprzemiennie R-CHOP i R-DHAP. U wszystkich chorych, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź stosowano jako konsolidację napromienienie całego ciała w skojarzeniu z melfalanem i cytarabiną, wspomaganą transplantacją autologiczną komórek krwiotwórczych. W analizie obejmującej 497 chorych wykazano znaczną przewagę leczenia naprzemiennego R-CHOP/R-DHAP w odniesieniu do ryzyka niepowodzenia leczenia, pomimo większej wczesnej toksyczności hematologicznej. Leczenie to stało się więc standardem postępowania u „młodszych” chorych na MCL.

4. Jurczak W, Gruszka AM, Sowa Staszczak A, Długosz-Danecka M, Szostek M, Zimowska-Curylo D, Giza A, Krawczyk K, Jakobczyk M, Hubalewska-Dydejczyk A, Szymczyk M, Wróbel T, Knopińska-Postuszny W, Kisiel E, Skotnicki A, Zinzani PL. Consolidation with 90Y ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in mantle cell lymphoma patients ineligible for high dose therapy: results of the phase II multicentre Polish Lymphoma Research Group trial, after 8-year long follow-up. *Leuk Lymphoma*. 2019 Nov;60(11):2689-2696.

Ibrytumorab tiuksetan jest przeciwciałem monoklonalnym sprzężonym radioizotopem itru-90. W badaniu klinicznym drugiej fazy, przeprowadzonym w ramach PLRG założono, że radioimmunoterapia w tej formie może być stosowana jako konsolidacja u chorych niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkowego wspomaganego transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych. Do badania włączono 46 chorych. Wykazano, że zastosowanie ibrytumorabu tiuksetan w ramach pierwszej linii leczenia przyczynia się do ponad dwukrotnego zwiększenia odsetka całkowitych odpowiedzi, a w przypadku nawrotowych postaci MCL przyrost ten jest niemal 5-krotny. Udowodniono więc, że radioimmunoterapia może stanowić cenne uzupełnienie tradycyjnie stosowanych sposobów leczenia.

5. Długosz-Danecka M, Krawczyk K, Ochrem B, **Szymczyk M**, Joks M, Boguradzki P, Giza A, Zimowska-Curyło D, Mazur G, Jurczak W. The necessity of post-induction therapy in mantle cell lymphoma patients: A multicenter retrospective real-world analysis by Polish Lymphoma Research Group (PLRG). *Postepy Hig Med Dosw* 2019; 73:303-309.

Kolejna praca miała charakter analizy retrospektywnej, przeprowadzonej w ramach PLRG. Objęto nią 355 chorych na MCL, u których po leczeniu indukującym zastosowano konsolidację z terapią wysokodawkową wspomaganą transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych, ibrytumorab tiuksetan, leczenie podtrzymujące rytuksymabem bądź, których poddano obserwacji bez dalszego leczenia. Stwierdzono, że zastosowanie konsolidacji, poprzez zwiększenie odsetka całkowitych odpowiedzi przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego przeżycia. Powinno być stosowane obligatoryjnie u wszystkich chorych bez przeciwwskazań. Potwierdzono tym samym wcześniejsze obserwacje pochodzące z prospektywnych badań klinicznych.

6. Hoster E, Geisler CH, Doorduijn J, van der Holt B, Walewski J, Bloehdorn J, Ribrag V, Salles G, Hallek M, Pott C, **Szymczyk M**, Kolstad A, Laurell A, Rätty R, Jerkeman M, Van't Veer M, Kluin-Nelemans JC, Klapper W, Unterhalt M, Dreyling M, Hermine O. Total body irradiation after high-dose cytarabine in mantle cell lymphoma: a comparison of Nordic MCL2, HOVON-45, and European MCL Younger trials. *Leukemia*. 2016 Jun;30(6):1428-30.

Terapia wysokodawkowa jako konsolidacja leczenia chorych na MCL może być realizowana w formie radiochemioterapii z uwzględnieniem napromieniania całego ciała, bądź z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii. Protokoły różniły się w poszczególnych prospektywnych badaniach klinicznych. W pracy przedstawiono wyniki analizy obejmującej chorych leczonych w ramach trzech badań – grupy holenderskiej, nordyckiej i EMCLN. Wstecznie przeanalizowano wyniki pod kątem rodzaju stosowanej terapii wysokodawkowej. Wykazano, że napromienianie całego ciała wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu, przy czym znamienna statystycznie różnica dotyczyła chorych, którzy

po leczeniu indukującym uzyskali jedynie częściową odpowiedź. U tych pacjentów napromienianie całego ciała powinno być więc preferowaną formą leczenia mieloablacyjnego.

7. Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, Trneny M, Geisler CH, Di Raimondo F, **Szymczyk M**, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Hallek M, Forstpointner R, Pott C, Ribrag V, Doorduijn J, Hiddemann W, Dreyling MH, Unterhalt M. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1338-46.

Poszczególne podtypy chłoniaków różnią się pod względem przebiegu klinicznego, ale też czynników prognostycznych. W odniesieniu do MCL w 2008 roku opracowano model (MIPI), uwzględniający cztery czynniki: wiek, stan sprawności, aktywność LDH w surowicy oraz liczbę leukocytów we krwi. Pozwala on na stratyfikację chorych do jednej z trzech grup ryzyka: niskiego, pośredniego i wysokiego. W ramach EMCLN przeprowadzono walidację tego modelu, w której potwierdzono jego przydatność kliniczną. Wykazano też, że wszystkie cztery czynniki uwzględnione w modelu miały niezależną wartość prognostyczną dla czasu wolnego od niepowodzenia terapii oraz całkowitego przeżycia. Wskaźnik MIPI ma zastosowanie do dzisiaj pomimo zmieniających się standardów postępowania terapeutycznego.

8. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, Krawczyk K, Mocikova H, Klener P, Salek D, Walewski J, **Szymczyk M**, Smolej L, Auer RL, Ritchie DS, Arcaini L, Williams ME, Dreyling M, Seymour JF; European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2119-23.

W przebiegu MCL stosunkowo rzadko dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Precyzyjne ustalenie zapadalności, zdefiniowanie czynników prognostycznych oraz analiza wyników leczenia były przedmiotem pracy, w której wzięło udział 14 ośrodków z Europy, USA i Australii. Zajęcie OUN raportowano u 57 spośród 1396 włączonych do analizy chorych na MCL. Współczynnik zapadalności ustalono na 0,9% w momencie rozpoznania chłoniaka, a 4,1% - w całym przebiegu choroby. Czynnikiem ryzyka były: histopatologiczny wariant blastoidny, podwyższona aktywność LDH w surowicy, występowanie objawów systemowych oraz wysoka wartość wskaźnika MIPI. Rokowanie chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego było złe, a przeżycie powyżej 12 miesięcy odnotowano jedynie w przypadku wykonania transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych. Obserwacja z tego badania o zasięgu globalnym dała istotne wskazówki dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

9. Morello L, Rattotti S, Giordano L, Jerkeman M, van Meerten T, Krawczyk K, Moita F, Marino D, Ferrero S, **Szymczyk M**, Aurer I, El-Galaly TC, Di Rocco A, Visco C, Carli G, Defrancesco I, Carlo-Stella C, Dreyling M, Santoro A, Arcaini L. Mantle Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue: A European Mantle Cell Lymphoma Network Study. *Hemasphere*. 2019 Dec 16;4(1):e302.

Celem tej retrospektywnej pracy, realizowanej w ramach EMCLN była analiza obrazu klinicznego oraz odpowiedzi na leczenie chorych na MCL z pierwotnym zajęciem układu chłonnego związanego z błonami śluzowymi. Zidentyfikowano 127 takich pacjentów. Ustalono, że najczęstszą lokalizacją jest przewód pokarmowy. Rokowanie tego podtypu MCL jest lepsze niż w przypadku węzłowych postaci choroby, a postępowanie w tej grupie chorych może być mniej intensywne i, co za tym idzie, mniej toksyczne.

10. Szostakowska M, **Szymczyk M**, Badowska K, Tudek B, Fabisiewicz A. SOX11 expression as a MRD molecular marker for MCL in comparison with t(11;14) and IGH rearrangement. *Med Oncol*. 2018 Mar 8;35(4):49.

Ostatnia z cyklu przedstawionych prac została zrealizowana w całości w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie. Dotyczyła ona optymalizacji metodyki wykrywania minimalnej choroby resztkowej u pacjentów z MCL, będących w całkowitej remisji. Obecność choroby resztkowej poprzedza jawny klinicznie nawrót chłoniaka. Jej wczesne wykrycie może pozwolić na zastosowanie terapii „wyprzedzającej” i, tym samym, na ograniczenie intensywności leczenia przy założeniu jego większej skuteczności. W grupie 27 chorych ustalono, że oznaczenie ekspresji genu neuronalnego czynnika wzrostu *SOX11* może być bardziej przydatne od wykrywania translokacji (11;14). Udowodniono wartość prognostyczną tego markera w odniesieniu do czasu do progresji. Stworzono podstawę do opracowania protokołów klinicznych z wykorzystaniem oznaczania minimalnej choroby resztkowej.

Podsumowanie

Przedstawiony do oceny cykl dziesięciu publikacji, będący podstawą do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych cechuje się bardzo dużą spójnością tematyczną. Lekarz Michał Szymczyk nie tylko zrealizował założony cel, którym była optymalizacja postępowania u chorych na MCL w swoim macierzystym ośrodku ale też wykroczył daleko dalej, przyczyniając się walcnie do wyznaczenia standardów w skali świata. Udział w najważniejszych pracach ostatniej dekady, dotyczących leczenia chorych na MCL świadczy o bardzo silnej międzynarodowej pozycji doktoranta. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wszystkie badania kliniczne miały charakter akademicki, a zgodnie z wiedzą

recenzenta lekarz Michał Szymczyk miał w projektowaniu tych badań istotny wkład twórczy. W tym kontekście wagi osiągnięcia nie umniejsza to, że w żadnej z publikacji lekarz Michał Szymczyk nie występuje jako pierwszy autor.

Przedstawiam zatem Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarza Michała Szymczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel