

Warszawa, dnia 29.05.2020

RECENZJA

**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Michała Szymczyka pt.
„Optymalizacja leczenia chorych na chłoniaka z komórek płaszcza w Centrum
Onkologii- Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie” wykonanej
pod kierunkiem prof. dr hab. med. Jana Walewskiego**

W przedstawionej do recenzji pracy Doktorant podjął się podsumowania wyników prac związanych z optymalizacją leczenia chorych na chłoniaka z komórek płaszcza (MCL), w których brał udział jako współbadacz i członek Europejskiej Sieci Chłoniaka z Komórek Płaszcza (EMCLN) i Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG).

Rozprawa doktorska liczy ogółem 75 stron i zawiera 75 pozycji piśmiennictwa, z których w 30 pracach Doktorant jest współautorem (21 publikacji) lub pierwszym autorem (9 publikacji) i z których większość pochodzi z renomowanych czasopism zagranicznych i była opublikowana w ciągu ostatnich 10 lat. Praca napisana jest poprawnym językiem i jest dobrze przygotowana pod względem edytorskim. Czytanie pracy ułatwia zamieszczony na początku „Wykaz skrótów”. Załącznik nr 7 do rozprawy doktorskiej zawiera pełne wersje artykułów omawianych w rozdziale „Wyniki”, w podrozdziałach od 3.1 do 3.10.

W liczącym 16 stron Wstępie Doktorant omawia aktualną wiedzę na temat epidemiologii, patogenez, diagnostyki (badanie podmiotowe, przedmiotowe, badania obrazowe i laboratoryjne, patomorfologia i biologia molekularna, kryteria rozpoznania i różnicowanie, określenie stopnia zaawansowania, czynniki predykcyjne i prognostyczne) oraz leczenia (leczenie pierwszej linii, choroba oporna i nawrotowa, ocena odpowiedzi na leczenie) i rokowania. „Wstęp” jest napisany w sposób przejrzysty w oparciu o dobrze dobrane piśmiennictwo i wskazuje na doskonałą znajomość tematu przez Doktoranta.

Celem pracy, którą Doktorant prowadził w ciągu ostatnich 15 lat była optymalizacją leczenia chorych na MCL, która odbywała się w Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Optymalizacja leczenia miała 6

głównych celów, tj. wprowadzenie nowych schematów leczenia u chorych na MCL, ocenę zastosowania radioterapii na całe ciało (TBI) jako konsolidacji leczenia przed autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT), ocenę rokowania u chorych na MCL w zależności od zastosowanej strategii terapeutycznej, ocenę międzynarodowego wskaźnika prognostycznego chłoniaka z komórek płaszczka (MIPI), określenie grup chorych o odmiennym rokowaniu (pacjenci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i pacjenci z izolowanym zajęciem tkanki limfatycznej błon śluzowych) oraz zastosowania badań molekularnych do prognozowania przebiegu choroby.

Rozdział „Wyniki” opiera się na 10 pracach naukowo-badawczych opublikowanych w takich międzynarodowych czasopismach, jak *New England Journal of Medicine* (IF 51,658, 2012 r.), *Journal of Clinical Oncology* (IF 28,245 2019 r. i IF 18,443 2014 r.), *Lancet* (IF 47,831 2016 r.), *Leukemia&Lymphoma* (IF 2,674 2019 r.), *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (IF 1,106 2019 r.), *Leukemia* (IF 11,702 2016 r.), *Annals of Oncology* (IF 6,578 2013 r.), *HemaSphere* (2019) i *Medical Oncology* (IF 3,252 2018 r.). Analizowane obejmowały następujące zagadnienia:

- Leczenie starszych chorych na MCL (wieloośrodkowe, randomizowane badanie trzeciej fazy grupy EMCLN). W badaniu wykazano, że u starszych chorych (> 65. roku życia) lub ≥ 60 . roku życia i niekwalifikujących się do auto-HCT, rekomendowanym postępowaniem jest R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz leczenie podtrzymujące remisję rytuksymabem. Dodatkowo, poprzez ekstrapolację wyników powyższego badania, leczenie podtrzymujące rytuksymabem po leczeniu immunochemioterapią stało się standardem postępowania w tej grupie chorych.
- Wpływ dodania dużych dawek cytarabiny do immunochemioterapii przed auto-HSCT u chorych na MCL w wieku 65. lat lub poniżej (randomizowane, otwarte badanie trzeciej fazy grupy EMCLN). W badaniu wykazano, że u chorych młodszych w zaawansowanym stadium choroby, w dobrym stanie ogólnym, rekomendowanym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem R-CHOP i R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, duże dawki cytarabiny, deksametazon) podawanych naprzemiennie oraz konsolidacja radioterapią na całe ciało (TBI) z cytarabiną i melfalanem z auto-HSCT.
- Konsolidacja z zastosowaniem radioimmunoterapii ibrytumomabem tiuksetanu u chorych na MCL niekwalifikujących się do chemioterapii w dużych dawkach

(wieloośrodkowe badanie drugiej fazy PLRG). W badaniu wykazano, że ibrytumomabu tiuksetanu może stanowić alternatywną opcję konsolidacji leczenia indukcyjnego chorych na MCL niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT.

- Konieczność leczenia poindukcyjnego chorych na MCL (wieloośrodkowa, retrospektywna analiza danych z rejestru PLRG). Wyniki pracy potwierdziły skuteczność leczenia poindukcyjnego, jak również znaczący efekt auto-HSCT oraz wykazały, iż radioimmunoterpia może być rozważana jako alternatywa w postępowaniu konsolidującym u chorych, którzy nie są kandydatami do auto-HSCT. Nie udało się wykazać roli leczenia podtrzymującego rytuksymabem z uwagi na zbyt małą grupę chorych otrzymujących takie leczenie w chwili analizy danych.

- Radioterapia na całe ciało po leczeniu z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny u chorych na MCL (porównanie badań Nordic MCL2, HOVON-45 i *European MCL Younger*). W badaniu wykazano, że zastosowanie TBI przed auto-HSCT wiązało się ze znaczącą redukcją występowania nawrotów u chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie indukcyjne.

- Walidacja wskaźnika MIPI w randomizowanych badaniach grupy EMCLN. W analizie potwierdzono, że cztery czynniki kliniczne na podstawie których wyliczany jest MIPI (wiek, stopień sprawności wg ECOG, aktywność dehydrogenazy mleczanowej i liczba leukocytów), były niezależnymi czynnikami rokowniczymi dla czasu przeżycia całkowitego i czasu do niepowodzenia leczenia. Dodatkowo wykazano, iż model MIPI jest niezależny od podgrup chorych włączonych do badań klinicznych oraz stosowanych podejść terapeutycznych. Zastosowanie modelu MIPI może więc umożliwić optymalizację leczenia poprzez jego zindywidualizowany dobór w zależności od grupy ryzyka.

- Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych na MCL: cechy kliniczne, czynniki prognostyczne oraz wyniki leczenia (retrospektywna, wieloośrodkowa analiza grupy EMCLN). Wyniki pracy potwierdziły, iż zajęcie OUN występuje rzadko w przebiegu MCL, a jego wystąpienie cechuje się bardzo złym rokowaniem. Zaobserwowano, że występowanie ≥ 1 z czynników takich jak: histopatologiczny wariant blastoidny, występowanie objawów systemowych, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej, stan sprawności wg skali ECOG ≥ 2 oraz grupa wysokiego ryzyka wg MIPI, wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zajęcia OUN (grupa wysokiego ryzyka). Jedynie chorzy z zajęciem OUN, którzy otrzymywali

leczenie dużymi dawkami antymetabolitów (cytarabina, metotreksat) oraz auto-HSCT wykazywali długotrwałe czasy przeżycia całkowitego.

- Nowy kliniczny podtyp MCL z zajęciem tkanki chłonnej związanej z błoną śluzową (MALT MCL) - retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne grupy EMCLN. W pracy wykazano, że MALT MCL cechuje się dobrym rokowaniem i przewlekłym przebiegiem klinicznym w porównaniu do postaci klasycznej, z zajęciem węzłów chłonnych. Rozpoznanie u chorego MALT MCL umożliwia zastosowanie mniej intensywnego i mniej toksycznego leczenia.

- Ocena ekspresji *SOX11* jako markera MRD w MCL w porównaniu do t(11;14) i rearanżacji *IGH*. W pracy wykazano, że zastosowanie markera *SOX11* umożliwia monitorowanie MRD z większą swoistością (53% vs. 26%) i większym średnim zakresem ilościowym (10^{-5} vs. $1,2 \times 10^{-4}$) w porównaniu do translokacji (11;14). Średni czas do progresji choroby u chorych z grupy „*SOX11* negative/low” był znacznie dłuższy (ok. 36 miesięcy) w porównaniu do grupy „*SOX11* intermediate/high” (ok. 16 miesięcy). Średnie czasy przeżycia całkowitego były porównywalne w obu grupach. Wykorzystanie *SOX11* jako łatwego w oznaczeniu markera molekularnego może umożliwić optymalizację leczenia chorych na MCL poprzez dokładniejsze wykrycie tzw. nawrotu molekularnego (bez klinicznych objawów nawrotu MCL) oraz umożliwić zastosowanie nowej formy terapii jaką jest leczenie wyprzedzające (preemptywne), mające na celu uchronienie przed pełnoobjawowym nawrotem MCL.

Doktorant w swojej rozprawie omówił najważniejsze wyniki i wnioski z w/w prac. Należy podkreślić, że lek. Michał Szymczyk brał czynny udział we wszystkich badaniach naukowo-klinicznych jako współbadacz i członek EMCLN (8 publikacji) oraz jako współbadacz i członek PLRG (2 publikacje). Dwa z badań koordynowanych przez EMCLN toczyły się w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie jako jedynym ośrodku w Polsce, w części z badań Doktorant pełnił funkcję koordynatora krajowego. Wyniki przeprowadzonych badań naukowo-klinicznych przyczyniły się do zmiany standardów leczenia u chorych na MCL na świecie i w Polsce.

Na zakończenie rozprawy Doktorant formułuje 11 ważnych wniosków wynikających z omówionych publikacji i celów pracy, które jednocześnie stanowią zasady postępowania diagnostycznego i leczniczego u chorych na MCL.

Przedstawiona praca nie ma typowego układu rozpraw doktorskich albowiem brakuje w niej takich rozdziałów jak „Materiały i Metody” oraz „Dyskusja”, ale też idea przedstawionej rozprawy doktorskiej i jej cele są inne niż typowych prac doktorskich. Doktorant w sposób zwięzły, ale merytoryczny omówił wyniki najważniejszych 10 publikacji, w których brał czynny udział, i które zmieniły standardy leczenia chorych na MCL. W załączniku nr 7 do niniejszej rozprawy zamieszczono 10 omawianych publikacji, z których każda szczegółowo przedstawia metodykę pracy i zawiera stosowną dyskusję uzyskanych wyników.

Po analizie rozprawy doktorskiej lek. Michała Szymczyka za najważniejsze osiągnięcie Doktoranta uważam dokonanie optymalizacji leczenia chorych na MCL w Centrum Onkologii- Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ale również w Polsce. Doktorant jest nie tylko cenionym w kraju ekspertem w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na MCL, ale również ekspertem rozpoznawalnym na arenie międzynarodowej. Jego zaangażowanie w temat MCL umożliwiło wprowadzenie nowoczesnych metod leczenia tego nowotworu w Polsce, a wyniki niektórych badań przyczyniły się do zmiany światowego standardu w postępowaniu terapeutycznym u chorych na MCL.

Podsumowując pozytywnie oceniam przedstawioną rozprawę doktorską. Doktorant zrealizował założone cele pracy. Praca ma szereg aspektów poznawczych i ważne implikacje kliniczne oraz może stanowić podstawę do dalszych badań.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie recenzję pracy i prosić Wysoką Radę o dopuszczenie lek. Michała Szymczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med.
EWA LECH-MARAŃDA
hematolog
specjalista chorób wewnętrznych
7050472