



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
KIEROWNIK KLINIKI : dr hab. med. Lidia Gil, prof. UM
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

Dr hab. n. med. Lidia Gil, prof. UM
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Poznań, dnia 5 sierpnia 2019 roku

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarza Marka Rodzaja

**Ocena wpływu parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz stosowanej terapii
indukującej na wyniki leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego
hospitalizowanych w oddziale Hematologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala
Specjalistycznego im Ludwika Rydygiera w Krakowie w latach 2006-2017**

Zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem krwi o charakterze przewlekłym i należy do częstych schorzeń w praktyce hematologicznej. Postęp ostatnich lat dotyczący terapii wpłynął na wydłużenie życia i poprawę jego jakości w grupie chorych z tym schorzeniem. Właściwa kwalifikacja do współczesnych metod leczenia jest kluczowa dla uzyskania jak najlepszych wyników. Temat badań podjęty przez doktoranta jest więc niezmiernie ważny i aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarza Marka Rodzaja obejmuje 129 stron. Rozprawa zawiera, zgodnie z przyjętymi standardami, wstęp, cele badań, materiał i metodykę, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz tabel i spis rycin oraz piśmiennictwo zebrane w 12 rozdziałach.

We „Wstępie” doktorant omawia epidemiologię i patogenezę szpiczaka plazmocytoowego, kryteria rozpoznania i czynniki rokownicze. Przebieg kliniczny i powikłania są przedstawione głównie w odniesieniu do leczenia. W tej części zabrakło mi informacji o zakażeniach, które stanowią istotną przyczynę chorobowości i śmiertelności w szpiczaku plazmocytoowym. W mojej ocenie część dotycząca leczenia zawarta we wstępie powinna być krótsza i mniej szczegółowa, zwłaszcza, że doktorat wraca tego tematu w dyskusji. Zastanawia również, dlaczego doktorant kilkakrotnie odnosi się do terapii CART, mimo że ta w odniesieniu do szpiczaka jest w fazie badań klinicznych, a wstępne wyniki nie są tak zachęcające jak w przypadku chłoniaków. Pomimo tych uwag wstęp stanowi bardzo dobre wprowadzenie do analizy wyników przedstawionych w pracy.

Podstawowe cele pracy obejmowały ocenę wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz leczenia indukującego w odniesieniu do OS, PFS i TTP w badanej populacji, występowania powikłań zakrzepowych oraz znaczenia autoHCT w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Cele pracy zostały sformułowane jasno i wystarczająco szczegółowo.

W rozdziale „Materiał i metody” przedstawiono retrospektywnie dane 423 chorych leczonych w latach 2006-2017 na Oddziale Hematologii Szpitala Specjalistycznego im Ludwika Rydygiera w Krakowie. Analizie poddano wybrane dane kliniczne, laboratoryjne oraz występowanie określonych „zdarzeń”, a całość odniesiono przede wszystkim do wyników leczenia szpiczaka plazmocytoowego. W mojej ocenie „zdarzenia”, które przez doktoranta zostały wybrane do analizy powinny być zdefiniowane, opisane w rozdziale „Materiał i metody”. Na podkreślenie jednak zasługuje duża liczba analizowanych chorych, a długi czas obserwacji pozwala na ocenę różnych sposobów leczenia.

Wyniki autor przedstawił w sposób szczegółowy, dokumentując je 66 tabelami i 43 rycinami. Zwraca uwagę, że większość pacjentów w terapii indukującej/pierwszej linii otrzymała melfalan z prednizonem (MP), co charakteryzuje badaną populację. W mojej ocenie najbardziej wartościowe obserwacje dotyczą korzystnego wpływu uzyskania remisji całkowitej po leczeniu indukującym na przeżycie, podobnie jak zastosowanie bortezomibu w leczeniu indukującym. Wykonane badania wskazują także na znaczenie szeroko pojętego

uszkodzenia nerek w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego na wyniki leczenia, zwłaszcza wczesne zgony. Autor potwierdził znaczenie transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych poprzedzone wysokodawkową terapią na przeżycie w szpiczaku plazmocytoowym. Skuteczność autoHCT odniesiono przede wszystkim do grupy pacjentów zdyskwalifikowanych z przeszczepienia i leczonych w odmienny sposób, niż pacjenci poddani transplantacji. Takie ujęcie analizy wskazuje na konieczność starannej kwalifikacji pacjentów do procedury przeszczepowej, a raczej nie podejmowania pochopnie decyzji o nie wykonaniu zabiegu.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem adekwatnych metod statystycznych. Autor ze swobodą posługuje się różnymi metodami statystycznymi, które powinny być wymienione w odpowiednim podrozdziale.

W rozdziale „Dyskusja” doktorant sprawnie i ciekawie omawia wyniki własnej analizy w stosunku do opracowań innych autorów. Najciekawsza część dyskusji dotyczy leczenia, zwłaszcza z zastosowaniem nowoczesnych terapii. Autor z dużą swobodą dokonuje przeglądu wyników badań wieloośrodkowych i obserwacji klinicznych w odniesieniu do leczenia indukującego oraz postaci opornych lub nawrotowych. Doktorant szeroko dyskutuje zagadnienie transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych w kontekście wskazań, metod, bezpieczeństwa i skuteczności zabiegu. Cała analiza ma praktyczny charakter, a jej wyniki mogą być przydatne w planowaniu strategii leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Temat podjęty przez doktoranta jest otwarty i stwarza szansę jego pogłębiania i poszerzania zwłaszcza w odniesieniu do nowych metod leczenia szpiczaka plazmocytoowego.

Sformułowane wnioski stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione cele i zadania badawcze.

Piśmiennictwo obejmuje 45 pozycji; dominuje piśmiennictwo zagraniczne, jest ono odpowiednio dobrane i wykorzystane w pracy. Stanowi dobry przegląd aktualnej literatury dotyczącej przeprowadzanych badań i dowodzi dobrej znajomości zagadnień związanych z terapią szpiczaka plazmocytoowego i nie tylko. Zaletą doboru piśmiennictwa jest jego nowoczesność, gdyż większość cytowań pochodzi z ostatnich lat.

W pracy znajdują się błędy edytorskie i redakcyjne, które są charakterystyczne dla początkującego naukowca i świadczą o dużej samodzielności doktoranta:

- streszczenie pracy, zarówno w języku polskim, jak i angielskim, jest za długie i stanowi raczej krótszą wersję pracy
- wnioski są rozbudowane o wyjaśnienia, które powinny być zawarte w rozdziale „Dyskusja”
- rozdział „Omówienie wyników” jest tak naprawdę częścią wyników i nie powinien być wyodrębniony jako osobny rozdział
- proponuję nie używać pojęcia poziom dla Hb, białka itp., tylko stężenie
- brak lub niepotrzebne spacje oraz różne wielkości czcionek tytułów rozdziałów i podrozdziałów bardzo utrudniają czytanie

Wymienione z obowiązku recenzenta uwagi nie mają wpływu na pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej lekarza Marka Rodzaja. 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 metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora. Pracę oceniam pozytywnie i wnoszę do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej Curie o dopuszczenie lekarza Marka Rodzaja do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Lidia Gil, prof UM

