



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

**Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4
tel. (071) 784-25-76 fax (071) 784-01-12**

Wrocław, 14.10.2019

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Marka Rodzaja "Ocena wpływu parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz stosowanej terapii indukującej na wyniki leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego hospitalizowanych w Oddziale Hematologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie w latach 2006-2017".

Mimo znaczącego postępu w diagnostyce i leczeniu szpiczaka plazmocytozowego (multiple myeloma, MM) ustalenie optymalnego postępowania terapeutycznego wciąż jest wyzwaniem dla współczesnej hematologii, a choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna. Osiągnięcia biologii molekularnej i odkrycia coraz to nowych leków oraz czynników determinujących ich skuteczność sprawiają, że średni czas przeżycia chorych wydłuża się. Należy jednak podkreślić, że rosnące koszty terapii powodują ograniczenie dostępności najnowszych technologii dla chorych na szpiczaka w naszym kraju. Jednocześnie wielu badaczy zwraca uwagę, że znakomite wyniki leczenia osiągnęte w randomizowanych badaniach klinicznych rzadko znajdują odzwierciedlenie w codziennej praktyce klinicznej. Ostatnie dane z USA wskazują, że nawet do 70% chorych na szpiczaka plazmocytozowego nie spełniłoby kryteriów włączenia do najnowszych, najważniejszych badań klinicznych w tym wskazaniu z zastosowaniem takich leków jak daratumumab (badania CASTOR i POLLUX), karflizomib (ASPIRE) czy elotuzumab (ELOQUENT). Przyczyną tego zjawiska jest m.in. fakt, iż szpiczak jest chorobą ludzi starszych, którzy z racji schorzeń

współistniejących zwykle nie spełniają wymagań ustalonych w próbach klinicznych. Tego rodzaju preselekcja pacjentów może mieć wpływ na uzyskane wyniki, które później stają się standardem w odniesieniu do całej populacji chorych. W związku z powyższym, aby uzyskać rzeczywisty obraz terapii szpiczaka plazmocytoowego istnieje potrzeba analiz „real life” opartych na codziennej praktyce klinicznej. W naszym kraju niewiele jest takich danych. Z tego względu temat podjęty przez Doktoranta wydaje się być ciekawy i aktualny.

Przedstawiona mi do oceny praca liczy 129 stron i posiada typowy, ogólnie przyjęty układ składający się z rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie i bibliografia.

Pracę otwiera wprowadzenie, w którym Autor przedstawił przegląd aktualnego piśmiennictwa i scharakteryzował badaną problematykę. Omówił patogenezę, diagnostykę oraz obraz kliniczny szpiczaka plazmocytoowego. Przedstawił powszechnie stosowane czynniki prognostyczne. Wyczerpująco zaprezentował aktualne możliwości terapii. W rozdziale tym Doktorant dowiódł, że posiada szeroką wiedzę na temat szpiczaka plazmocytoowego. Rozdział ten jest dobrym przygotowaniem i stanowi racjonalne uzasadnienie dla przeprowadzonych badań.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i przejrzysty, właściwie charakteryzując hipotezę badawczą. Założeniem pracy jest ocena parametrów wpływających na przeżycie chorych na MM, szczególnie wyjściowych parametrów klinicznych i laboratoryjnych, zastosowanego leczenia indukcyjnego, roli autotransplantacji oraz częstości powikłań zakrzepowych. Spośród czterech celów badawczych moje wątpliwości budzi jedynie drugi cel pracy gdyż wpływ skuteczności leczenia indukującego na przeżycie jest już dobrze udokumentowany w światowym piśmiennictwie i odpowiedź na pytanie postawione w tym punkcie jest oczywista.

W rozdziale „Materiał i metody” Autor opisuje badaną populację oraz zastosowaną metodykę badań. Analizie retrospektywnej poddano 413 pacjentów z rozpoznaniem MM leczonych w latach 2006-2017 w Oddziale Hematologii S.S im L. Rydygiera w Krakowie. Charakterystyka chorych jest typowa dla tego typu nowotworu. Zastosowane metody badawcze zostały opisane w

sposób wyczerpujący i nie budzą wątpliwości. Praca jest ciekawym odzwierciedleniem praktyki klinicznej leczenia szpiczaka plazmocytoowego w ośrodku pozaakademickim w ostatnim 10-leciu. Walorem tego opracowania jest też duża grupa badana, która odzwierciedla wysiłek i rolę macierzystego oddziału Autora w opiece nad chorymi na szpiczaka w regionie.

Wyniki przedstawiono na 47 stronach, przekonująco dokumentując je licznymi rycinami wykresami i tabelami. Sposób prezentacji rezultatów jest szczegółowy i precyzyjny. Jednak dla uzyskania większej przejrzystości pracy należałoby dokonać większej selekcji przedstawionych analiz. Przykładem zbędnych wyników jest, moim zdaniem, analiza zależności występowania niewydolności nerek od poziomu białka całkowitego lub białkomoczu. Rola toksycznego działania białka monoklonalnego a szczególnie łańcuchów lekkich w patogenezie nefropatii szpiczakowej jest już dokładnie udokumentowana. Niewydolność nerek często towarzyszy chorobie lekkich łańcuchów, która cechuje się niskim poziomem białka całkowitego i znacznym białkomoczem.

Retrospektywny charakter pracy narzuca pewne ograniczenia dostępności danych. Niedosyt budzi jednak brak przyczyny zgonów u 84,8% chorych w analizowanej grupie. Według Autora wynikało to z faktu, iż wielu chorych zmarło poza ośrodkiem leczącym. Wobec braku przyczyny zgonów u większości chorych nasuwa się pytanie w jaki sposób określano datę zgonu a tym samym całkowite przeżycie? Z drugiej strony uważam, że określenie całkowitego czasu przeżycia, który w badanej populacji był dość krótki – 4 lata, nie jest kluczowym parametrem tej pracy. Postęp jaki dokonał się w terapii szpiczaka plazmocytoowego jest tak ogromny, że dane sprzed ok. 10 lat z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii mają obecnie znaczenie historyczne.

W badanej populacji zwraca uwagę znaczne zaawansowanie choroby przy rozpoznaniu. Ponad połowa chorych była w stadium III wg Duriego i Salmona. Świadczyłoby to o słabej znajomości tej jednostki chorobowej wśród lekarzy POZ i innych oddziałów kierujących chorych do hematologa i/lub słabej wydolności systemu opieki onkologicznej. Jest to także zapewne jeden z powodów wysokiego odsetka wczesnych zgonów oraz relatywnie krótkiego czasu całkowitego przeżycia analizowanej grupy.

Bardzo ciekawą obserwacją jest stwierdzenie drugiego nowotworu u niemal 10% chorych. W ostatnich latach toczyła się bardzo szeroka dyskusja dotycząca częstszego występowania drugich nowotworów u chorych na szpiczaka leczonych lenalidomidem. Z drugiej strony uważa się, że sama gammapatia monoklonalna wiąże się z większą zapadalnością na drugie nowotwory. Podnosi się także mutageny wpływ leków alkilujących, szczególnie melfalanu. Przedstawione w pracy dane wskazują, że drugie nowotwory są dość częstym zjawiskiem u chorych na szpiczaka i nie mają one związku ze stosowaniem lenalidomidu gdyż w badanej grupie lek ten był stosowany w znikomym odsetku.

Autor podjął też ważnej klinicznie analizy przyczyny wczesnych zgonów, dla których najważniejszym czynnikiem ryzyka okazała się współistniejąca niewydolność nerek. Warto podkreślić znaczenie tej obserwacji gdyż wczesne zgony pozostają istotnym problemem w terapii szpiczaka nawet w erze nowych leków.

Istotnym aspektem pracy jest analiza częstości powikłań zakrzepowych, które stwierdzono w 10,7% przypadków. Nie wykazano różnic w efekcie prozakrzepowym poszczególnych rodzajów terapii, co, jak podkreśla Doktorant, wynika ze stosowanej konsekwentnie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Jest to ważna obserwacja gdyż praktyka wskazuje na większe ryzyko zakrzepicy związane ze stosowaniem talidomidu. Autor wykazał, że rygorystyczna profilaktyka przeciwzakrzepowa znosi trombogenny wpływ talidomidu. Skojarzenie talidomidu z lekiem alkilującym i sterydem w schemacie CTD przez wiele lat było standardem leczenia w Polsce. Wprawdzie rola protokołu CTD w leczeniu I linii uległa obecnie znacznemu ograniczeniu z uwagi na większą dostępność inhibitora proteasomów, jednak leki immunomodulujące (talidomid i jego pochodne) nadal mają kluczowe znaczenie w terapii MM.

Rezultaty zostały poddane wszechstronnej analizie w rozdziale „Dyskusja”. Autor sprawnie i kompetentnie omówił wyniki własnych badań w kontekście prac innych autorów. W rozdziale tym widać bardzo dobrą znajomość przedmiotu, w tym także literatury dotyczącej badanych zagadnień. Wydaje się jednak, że w pierwszą część dyskusji należałoby umieścić we wstępie gdyż dotyczy ona

najnowszych metod leczenia szpiczaka (z CART włącznie), które nie korespondują bezpośrednio z przedmiotem pracy doktorskiej.

Zakończenie stanowią cztery wniosków wynikające z realizacji założeń i oparte o uzyskane wyniki.

Wartością pracy jest podkreślenie znaczenia wielostronnej oceny zarówno czynników klinicznych jak i laboratoryjnych wpływających na skuteczność leczenia i przebieg szpiczaka plazmocytoowego.

Czynniki te powinny być uwzględniane przy planowaniu terapii.

Praca jest zredagowana w sposób poprawny, napisana językiem jasnym i zrozumiałym oraz uzupełniona przejrzystymi rycinami i tabelami.

W realizacji pracy Doktorant wykazał się dojrzałością naukową, umiejętnością korzystania z piśmiennictwa, planowania badań, ich realizacji z doбором odpowiednich metod badawczych oraz krytycznej analizy poczynionych obserwacji. Żadna z wymienionych wcześniej w recenzji uwag nie ma istotnego wpływu na pozytywną ocenę wartości merytorycznej pracy.

Podsumowując, przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. 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." stanowi samodzielne, oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na dużą teoretyczną wiedzę Doktoranta oraz umiejętność prowadzenia pracy naukowej. Tym samym praca ta spełnia metodologiczne i merytoryczne wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach o dopuszczenie lek. med. Marka Rodzaja do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

