

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Włodzimierza Mendreka pod tytułem
„Ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej autotransplantacji krwiotwórczych
komórek macierzystych z sekwencyjnym zastosowaniem napromienienia całego ciała
i dużych dawek melfalanu u chorych na szpiczaka plazmocytozowego”.**

Szpiczak plazmocytowy (MM) stanowi najczęstsze wskazanie do przeszczepienia komórek macierzystych krwiotworzenia. W zdecydowanej większości przypadków są to transplantacje autologicznych komórek krwiotwórczych (autoHSCT). Standardowym leczeniem mieloablacyjnym u chorych na MM jest stosowanie monoterapii melfalanem w dawce 200 mg/m². Wykazano jego przewagę nad skojarzeniami z innymi cytostatykami czy też napromienianiem całego ciała. W przypadku chorych z dużym ryzykiem wyniki niektórych prospektywnych badań klinicznych wskazują na przewagę tandemowej autoHSCT nad pojedynczą procedurą w odniesieniu do prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji (PFS) i prawdopodobieństwa całkowitego przeżycia (OS). Metaanaliza wszystkich badań nie potwierdziła jednak takiego efektu. Z drugiej strony, w jedynym randomizowanym badaniu dotyczącym roli autoHCT w dobie leków immunomodulujących, stosowano podwójną procedurę (melfalan 2 x 200 mg/m²), która w porównaniu z konsolidacją 6 x MPR (melfalan, prednizon, lenalidomid) cechowała się większym prawdopodobieństwem PFS i OS. Drugą autoHSCT należy stosować po okresie od 3 do 4 miesięcy od pierwszej procedury. Decyzja o tandemowej autoHCT powinna być rozważana indywidualnie. Uważa się, że największą korzyść odnoszą chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (VGPR) po pierwszym zabiegu, choć dostępne dane opierają się na wynikach leczenia schematami nie zawierającymi nowych leków oraz nie uwzględniającymi konsolidacji lub/i leczenia podtrzymującego. Alternatywną strategią jest pozostawienie części zabezpieczonych komórek i wykonanie drugiej autoHSCT w przypadku progresji.

W Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii- Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziale w Gliwicach opracowano protokół z intencją optymalnego wykorzystania chemioterapii melfalanem w wysokich dawkach i napromienienia całego ciała w dawkach maksymalnych. Założono możliwość bezpiecznego stosowania TBI w dawce 12Gy i melfalanu 200 mg/m², pod warunkiem rozliczenia tych terapii w dwóch procedurach autoHSCT wykonywanych w odstępie 3-4 miesięcznym. W przedstawionej do oceny rozprawie doktorskiej przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy dotyczącej sekwencyjnego stosowania TBI i dużych dawek melfalanu, który

to protokół był w latach 2010-2012 w ośrodku gliwickim standardową procedurą operacyjną. Podejście to, co do składowych leczenia nie odbiegało od schematów reprezentowanych w literaturze. Co do rozkładu w czasie miało jednak charakter innowacyjny.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje wraz ze streszczeniami, wykresami i tabelami 102 strony wydruku komputerowego. Układ pracy przedstawiony w spisie treści jest poprawny.

We **wstępie** Autor szczegółowo omawia aktualny stan wiedzy na temat szpiczaka plazmocytoowego ze szczególnym uwzględnieniem roli przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w tej jednostce chorobowej.

Celami pracy były:

- Ocena bezpieczeństwa sekwencyjnego stosowania TBI i dużych dawek melfalanu w procedurze podwójnego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej u chorych na szpiczaka plazmocytoowego
- Ocena skuteczności sekwencyjnego stosowania TBI i dużych dawek melfalanu w procedurze podwójnej transplantacji autologicznych komórek macierzystych krwiotworzenia z krwi obwodowej u chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Postawione **cele pracy** należy uznać za godne realizacji.

Pacjenci i metody stanowią kolejny rozdział, szczegółowo opisujący przebieg badania. Niestety tytuł rozdziału jest zwodniczy bowiem szczegółową charakterystykę grupy badanej doktorant przedstawił dopiero w części rozprawy doktorskiej zatytułowanej **WYNIKI**. Natomiast część rozdziału pt.: **metody** została przedstawiona poprawnie. Omówiono w niej wstępne leczenie nowotworu przed transplantacją, sposoby mobilizacji i kolekcji krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej. Szczegółowo zostały przedstawione obie formy kondycjonowania oraz leczenie wspomagające we wczesnym okresie okołotransplantacyjnym. Metody oceny bezpieczeństwa procedur transplantacyjnych obejmowały:

- Spełnienie kryteriów regeneracji krwiotworzenia
- Ocenę częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych, takich jak: nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, obrzęk ślinianek, zmiany skórne, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zaburzenia czynności nerek i układu krążenia wg. CTCAE v.4.0.3

- Ocenę zaburzeń biochemicznych dotyczących nieprawidłowości w zakresie stężeń elektrolitów- sodu, potasu, wapnia i magnezu oraz stężeń bilirubiny, aktywności enzymów wątrobowych- Alat, Aspat czy GGTP, stężenia kreatyniny
- Ocenę powikłań późnych w zakresie zaburzeń endokrynologicznych, pulmonologicznych i kardiologicznych

Ocenę wczesnej skuteczności transplantacji przeprowadzono w oparciu o:

- Odsetki odpowiedzi
- Oceny dokonywano 3 miesiące po pierwszym i drugim przeszczepieniu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

W ocenie wyników odległych punktami końcowymi analizy były:

- Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (OS)
- Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Doktorant przeprowadził retrospektywną analizę kolejnych 62 chorych, zakwalifikowanych do procedury podwójnego przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wszystkie procedury uzyskały akceptację Komisji Bioetycznej.

Wyniki podane są w osobnym rozdziale w formie graficznej i opisowej, pozwoliły one na sformułowanie następujących wniosków:

1. Kondycjonowanie w formie monoterapii TBI cechuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Ocena niektórych późnych powikłań wymaga jednak dłuższej, wieloletniej obserwacji.
2. U chorych na szpiczaka plazmocytoowego leczenie TBI w ramach pierwszego autoHSCT nie wpływa negatywnie na profil toksyczności drugiej procedury transplantacyjnej z wykorzystaniem dużych dawek melfalanu.
3. Monoterapia TBI w dawce mieloablacyjnej pozwala na pogłębienie odpowiedzi w zakresie odsetka CR i VGPR, co jest bezpośrednim dowodem aktywności napromieniania w formie wielkopolowej u chorych na MM.
4. Sekwencyjne stosowanie TBI i dużych dawek melfalanu w dwóch kolejnych procedurach autoHSCT wiąże się z ponad 80% prawdopodobieństwem OS po 4 latach i medianą PFS równą 46 miesięcy.
5. Obiecujące wyniki obecnej analizy uzasadniają badania kliniczne nad wykorzystaniem wielkopolowej radioterapii w sekwencji z dużymi dawkami melfalanu w ramach kolejnych procedur autoHSCT. Próby optymalizacji mogą

dotyczyć samej techniki napromieniania, a także leczenia przed i po transplantacji.

Wnioski: zostały sformułowane w sposób opisowy i stanowią odpowiedzi na postawione cele pracy. Nie dotyczy to wniosku nr 4, który jest dla mnie wynikiem a nie wnioskiem.

W **Omówieniu wyników i dyskusji** Autor w sposób zwięzły i szczegółowy porównuje uzyskane przez siebie wyniki z rezultatami badań przeprowadzonych opublikowanych przez innych lekarzy.

Piśmiennictwo jest dobrane właściwie, w zdecydowanej większości anglojęzyczne i pochodzi z ostatnich 10 lat. Niestety nie zawsze jest ono odpowiednio zacytowane w pracy, czego przykładem jest, np. akapit na stronie 62 zaczynający się od słów: „W badaniu Palumbo i wsp.” i brak odniesienia do pozycji piśmiennictwa.

Podsumowując ocenę rozprawy doktorskiej należy stwierdzić, że stanowi ona podsumowanie informacji o bezpieczeństwie i skuteczności standardowej procedury operacyjnej leczenia szpiczaka plazmocytowego w ośrodku gliwickim. Zastosowanie nowatorskiej formy kondycjonowania opartego na TBI i wysokodawkowanym melfalanem, ale z zachowanym odstępem 3-4 miesięcznym pomiędzy ich użyciem wraz ze szczegółową oceną uzyskanych wyników stanowi istotną wartość pracy i inspirowanie do dalszych badań nad sposobami kondycjonowania przed autoHSCT w MM.

Autor jest świadom ograniczeń badania takich jak:

- Jego retrospektywna natura
- Różnorodność leczenia indukującego remisję, w zależności od standardów ośrodków hematologicznych
- Możliwość istnienia preselekcji chorych na etapie kwalifikacji do transplantacji
- Brak grupy kontrolnej
- Zbyt krótki okres obserwacji, niewystarczający do pełnej oceny powikłań odległych

Z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć również o obecności licznych, niestety powtarzających się błędach literowych oraz językowych typu:

Jest w tekście pracy	Powinno być w tekście pracy
Autotransplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych	Transplantacja/przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
Chemioterapia wysokodawkowa	Chemioterapia wysokodawkowana

Mimo braków w zakresie formalnego opracowania (styl, interpunkcja, błędy literowe i językowe, usterki w układzie pracy) pracę oceniam pozytywnie ze względu na zaprezentowany materiał oraz istotne klinicznie refleksje nad nim.

Biorąc pod uwagę powyższe zwracam się zatem do Przewodniczącego Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii- Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lek. Włodzimierza Mendreka do dalszych etapów przewodu doktorskiego, dziękując jednocześnie za przywilej recenzowania tej pracy.