

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

Szpiczak plazmocytozowy jest jednym z najczęstszych nowotworów układu krwiotwórczego, w przebiegu którego dochodzi do klonalnej proliferacji dojrzałej postaci limfocytów B. Mimo postępu w farmakoterapii i immunoterapii, jaki dokonał się w ostatniej dekadzie, szpiczak nadal pozostaje chorobą nieuleczalną, a celem terapii jest maksymalne wydłużenie czasu przeżycia i przeżycia wolnego od choroby. Wprowadzanie do leczenia nowych leków również nie zmieniło dotychczas ogólnie przyjętego standardu postępowania u noworozpoznanych pacjentów. U chorych w dobrej ogólnej kondycji, bez schorzeń współistniejących, po fazie leczenia wstępnego, planuje się intensyfikację terapii wspomaganą przetoczeniem autologicznych komórek krwiotwórczych (autotransplantację). Jak potwierdzono w kluczowych badaniach, pojedyncza transplantacja zwiększa prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od choroby w porównaniu do leczenia w dawkach konwencjonalnych. Brak dotąd jednoznacznego poglądu, opartego o prospektywne, randomizowane badania, czy dalsza intensyfikacja leczenia w postaci tandemowej (podwójnej) transplantacji poprawia te wskaźniki. Dodatkowym ograniczeniem może być również skumulowana toksyczność. Kluczowe znaczenie ma w projekcie badawczym odpowiedni wybór sposobu postępowania przygotowawczych, ich sekwencja, a także czas kolejnych przeszczepień. Doktorant podjął więc badania w ważnym temacie stawiając sobie za cel próbę oceny bezpieczeństwa i skuteczności sekwencyjnego stosowania TBI i wysokodawkowanej chemioterapii w procedurze podwójnej transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych. Wyniki badań przedstawił w postaci monografii o typowym układzie, zawierającej sumarycznie 102 strony w tym 38 tabel i 11 rycin oraz 106 pozycji piśmiennictwa.

We wprowadzeniu do tematyki badań Doktorant wykazał się aktualną wiedzą na temat gammapatii monoklonalnych, diagnostyki i terapii szpiczaka plazmocytozowego, z uwzględnieniem roli transplantacji w leczeniu choroby. Przedstawił również dotychczasowe opublikowane dane na temat

transplantacji tandemowych. Zakończenie wstępu stanowi wywód dotyczący poznawczego celu podjętych badań oraz ich innowacyjności.

Badanie miało charakter retrospektywny. W planie terapii pierwszą transplantację przeprowadzano po postępowaniu przygotowawczym z zastosowaniem mieloablacyjnych dawek TBI, drugą - w odstępie 3-4 miesięcy, po kondycjonowaniu wysokimi dawkami melfalanu. Poza ogólnym, dobrym stanem pacjenta i uzyskaniem częściowej remisji choroby po leczeniu wstępnym, warunkiem kwalifikacji była skuteczna mobilizacja komórek krwiotwórczych z zabezpieczeniem materiału przeszczepowego do całej, zaplanowanej procedury. Doktorant poddał analizie dane 62 pacjentów w wieku 46-67 lat, u których zaplanowano przeprowadzenie tandemowej procedury transplantacyjnej według protokołu obowiązującego w ośrodku w latach 2010 – 2012. W przeważającej większości (94%) byli to chorzy z najczęstszą, wydzielającą postacią szpiczaka. Pacjenci otrzymywali przed mobilizacją co najmniej 1 linię leczenia (mediana 1, zakres 1-6), w 66,5% przypadków był to schemat CTD. U wszystkich pacjentów, w wyniku terapii poprzedzającej przeszczepienie uzyskano co najmniej częściową remisję choroby. Wymaganą w protokole transplantacyjnym ilość komórek krwiotwórczych uzyskano u wszystkich zakwalifikowanych pacjentów. Ogółem stosowano 6 schematów mobilizacji (4 rodzaje w I linii) – z przewagą zastosowania arabinozydu cytozyny. Materiał przeszczepowy podzielono na dwie transplantacje – przetaczając w drugiej procedurze przeszczepowej znamienne wyższą liczbę komórek CD34+. Finalnie założenia protokołu zrealizowano u 56 pacjentów. Ocenę bezpieczeństwa obu procedur autotransplantacyjnych Doktorant przeprowadził w oparciu o analizę regeneracji hematopoezy stosując ogólnie przyjęte kryteria wszczepienia w zakresie układu granulocytarnego i płytkotwórczego. Poddał ponadto analizie występowanie wczesnych objawów niepożądanych i toksyczności narządowych w oparciu o kryteria CTCAE, a późnych w oparciu o ocenę wykonanych w okresie 14-28 miesięcy po transplantacji: spirometrii, badania echokardiograficznego i oznaczenia wybranych hormonów w surowicy krwi. Badania wykonano u 18, 27 i 25 pacjentów, odpowiednio. Wyniki oceny regeneracji i wczesnych powikłań poddał analizie porównawczej dla obu transplantacji. Analizę skuteczności zaplanowanej procedury Doktorant przeprowadził w zakresie w oparciu o ocenę odsetka odpowiedzi wczesnych (3 miesiące po obu przeprowadzonych przeszczepieniach) oraz całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od choroby. Uzyskane dane poddał ocenie wpływu czynników zależnych od pacjenta i choroby.

Wyniki Doktorant przedstawił w postaci tabelarycznej i graficznej uzupełnionej opisowo. Dane i analizy zostały przedstawione wyczerpująco i precyzyjnie, z niewielkim zastrzeżeniem zawartym w uwagach. Nie stwierdził różnic w regeneracji hematopoezy po I i II transplantacji, wskazując, że zastosowanie wcześniejszej mieloablacyjnej radioterapii nie wpływa na wszczepienie po następnym, sekwencyjnym zastosowaniu melfalanu. Porównując nasilenie ciężkich (stopień 3-4)



powikłań wczesnych nie wykazał istotnych różnic zależnych od sposobu kondycjonowania, poza występowaniem nudności, które obserwowano częściej po zastosowaniu melfalanu. Także w przeprowadzonej ocenie powikłań późnych Doktorant nie wykazał zwiększonego występowania zmian w badaniach echokardiograficznych, spirometrycznych i czynności narządów wewnątrzwydzielniczych, choć analizy zostały przeprowadzone jedynie u części pacjentów. Analizując skuteczność podwójnej, sekwencyjnej transplantacji Doktorant stwierdził zwiększenie się odsetka całkowitych remisji i bardzo dobrych remisji częściowych odpowiedzi ocenianych 3 miesiące po przeszczepieniu. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po 4 latach obserwacji osiągnęło 81%, a mediana czasu do progresji choroby wyniosła 46 miesięcy. W analizie wpływu czynników związanych z chorobą i pacjentem Doktorant potwierdził istotny wpływ uzyskanej przed transplantacją odpowiedzi na długotrwały efekt terapii.

W dyskusji nad wynikami Doktorant odwołał się do piśmiennictwa, odnosząc uzyskane wyniki do opublikowanych w kluczowych doniesieniach z zastosowaniem różnych typów kondycjonowania. W oparciu o literaturę przeprowadził krytyczną ocenę własnych wyników. W odniesieniu do bezpieczeństwa procedury, szczególnie w zakresie regeneracji hematopoezy i powikłań wczesnych podkreślił uniwersalność wyników, które w niewielkim stopniu były zależne od innych czynników takich jak wcześniejsze leczenie. Zwrócił ponadto uwagę na szczególnie dobrą tolerancję monoterapii kondycjonującej TBI. Doktorant zauważył, że postęp jaki dokonał się w ostatniej dekadzie w zakresie pierwszoliniowej terapii szpiczaka istotnie rzutuje na ocenę skuteczności badanej procedury. Badana populacja pacjentów nie była bowiem leczona przed transplantacją z zastosowaniem nowych leków, w szczególności inhibitorów proteasomu. Dla wyników transplantacji odpowiedź na leczenie przed procedurą ma bowiem istotne znaczenie, a uzyskiwane obecnie odsetki całkowitych remisji z zastosowaniem nowych leków są znacznie wyższe niż w badanej grupie. Nie zmienia to faktu odnotowanego przez Doktoranta, że uzyskany w badaniu odsetek odpowiedzi powyżej PR po obu przeszczepieniach był jednym z najwyższych w odniesieniu do opublikowanych badań dotyczących porównywalnych grup pacjentów. Z przyczyn obiektywnych grupa badana nie została również scharakteryzowana pod względem ryzyka cytogenetycznego, co mogło wpływać na jej większe zróżnicowanie, niż wynikało z uwzględnionej w charakterystyce pacjentów. Powyższe ograniczenia odnoszą się również do oceny odległych wyników transplantacji – PFS i OS. Doktorant potwierdził w rozszerzonych analizach czynników prognostycznych istotne znaczenie uzyskanej przed procedurą odpowiedzi na prawdopodobieństwo OS i PFS. W dyskusji Doktorant przeanalizował krytycznie wszelkie ograniczenia badania wynikające głównie z jego retrospektywnego charakteru, braku grupy kontrolnej i zbyt krótkiego czasu obserwacji do pełnej oceny powikłań odległych. Zarówno dobór piśmiennictwa, jak i sposób analiz porównawczych świadczą o doskonałym

opanowaniu tematyki badań i dobrym warsztacie naukowym Doktoranta. Na podkreślenie zasługuje również poziom stylistyczny pracy. Doktorant ma niepowszechną zdolność jasnego formułowania myśli i przystępnego sposobu opisanie specyficznych i trudnych merytorycznie treści.

Na podstawie przeprowadzonych, poddanych krytycznej analizie badań Doktorant sformułował cztery wnioski, które odpowiadają założonym celom pracy. Wniosek piąty jest uzasadnieniem dalszych badań.

Lektura dyzertacji nasunęła recenzentowi kilka uwag krytycznych. Porównując czasy regeneracji hematopoezy po obu przeszczepieniach Doktorant nie odniósł się do znamiennej wyższej liczby przetoczonych w drugiej procedurze komórek CD34+, co mogło wpłynąć na czas wszczepienia. Warto byłoby odnotować, czy taki podział materiału przeszczepowego wynikał z planu procedury i przedyskutować możliwy wpływ na bezpieczeństwo drugiej procedury przeszczepowej. Druga uwaga dotyczy analizy wpływu czynników zależnych od choroby na OS i PFS. W dyskusji Doktorant zauważył, że pogłębienie odpowiedzi może mieć wpływ na odległe wyniki leczenia jednak nie zweryfikował tej tezy w zaprezentowanych analizach. Przy całej świadomości ograniczeń wynikających z niewielkiej liczebności grupy mogłaby być to ciekawa, również uniwersalna obserwacja. Zastrzeżenie recenzenta budzą również ryciny przedstawiające OS i PFS dla całej grupy opisane jako krzywe dla pacjentów poddanych tandemowej autoSCT z liczbą N równą 62. Zgodnie z danymi w tekście dyzertacji podwójne przeszczepienie przeprowadzono w grupie 56 pacjentów.

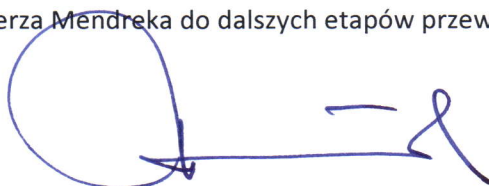
Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Włodzimierza Mendreka pt. „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej autotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych z sekwencyjnym zastosowaniem napromieniowania całego ciała i dużych dawek melfalanu u chorych na szpiczaka plazmocytozy” w pełni odpowiada warunkom określonym w Ustawie z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U Nr 65 poz. 595) z późniejszymi zmianami.

Autor rozprawy opartej o przeprowadzone własne wyniki badań bezsprzecznie odpowiada kryteriom stawianym osobom kwalifikowanym na stopień doktora nauk medycznych.

Jednocześnie wnoszę do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Słodowskiej-Curie o dopuszczenie lek. Włodzimierza Mendreka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Maria Bieniaszewska

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny



Gdańsk, 12 września 2019