

Warszawa dn. 15.09.2020

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Sobczyk - Kruszelnickiej pod tytułem
„Ocena tolerancji i skuteczności napromienienia całego ciała w dawkach
mieloablacyjnych w skojarzeniu z fludarabiną przed allotransplantacją komórek
krwiotwórczych u chorych na ostrą białaczką szpikową”.

W transplantacjach krwiotwórczych komórek macierzystych celem kondycjonowania jest zwalczenie nowotworu (w przypadku przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych [allo-HSCT] dodatkowo wywołanie stanu immunoablacji umożliwiającego wszczep). Leczenie to może obejmować napromienianie całego ciała w skojarzeniu z chemioterapią lub samą chemioterapię. Wyróżnia się protokoły mieloablacyjne, protokoły o zredukowanej intensywności oraz protokoły niemieloablacyjne. Kondycjonowanie mieloablacyjne to takie, po którym nie jest możliwa odnowa autologicznej hematopoezy. Zniszczenie szpiku ma charakter nieodwracalny - transplantacja jest niezbędnym warunkiem przeżycia. Protokoły o zredukowanej intensywności powodują długotrwałą (do ok. 28 dni) cytopenię, jednak w tym przypadku jest możliwa odnowa autologiczna. Z kolei protokoły niemieloablacyjne wywołują tylko nieznaczną cytopenię. Zakłada się w tym wypadku, że efektywność procedury przeszczepieniowej będzie zależała głównie od immunologicznej reakcji „przeszczep przeciw nowotworowi”. Pozwala to ograniczyć toksyczność leczenia i stosować allo-HSCT u chorych w podeszłym wieku i z istotnymi chorobami współwystępującymi.

Najczęstszym wskazaniem do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych są białaczki oraz zespoły mielodysplastyczne. Dla chorych na ostrą białaczkę szpikową z grup pośredniego i wysokiego ryzyka przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Podstawowym problemem ograniczającym możliwość jej zastosowania jest brak zgodnego dawcy oraz wysoka śmiertelność wczesna w wyniku toksyczności narządowej, infekcji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Właściwa selekcja pacjentów i wczesne wykonanie transplantacji mają istotny wpływ na wyniki leczenia. Wiek powyżej 60. roku życia jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w ostrej białaczce szpikowej. U starszych chorych zazwyczaj stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące zaburzenia cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową (MDR, multidrug resistance). Chorzy w dobrym stanie ogólnym, bez chorób współistniejących, z grup pośredniego i wysokiego ryzyka i z dobrą tolerancją dotychczasowej chemioterapii, którzy osiągnęli całkowitą remisję należy rozważyć allo-

- 1 -

Prof. dr hab. n. med.
Piotr Rzepcki
SPECJALISTA CHOROŃ WEWNĘTRZNYCH
TRANSPLANTACJI KLINICZNEJ HEMATOLOGII
REG. ZUS 7776859

HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, reduced-intensity conditioning). Istotnym ograniczeniem RIC-allo-HSCT jest wysoki odsetek nawrotów, sięgający w niektórych badaniach do 60%.

Duże ryzyko powikłań narządowych po kondycjonowaniu mieloablacyjnym i duże ryzyko wznowy po RIC skłoniło badaczy do poszukiwania „trzeciej drogi”, którą byłoby leczenie o zachowanym potencjale mieloablacyjnym cechujące się przy tym dobrą tolerancją. Realizacją tej idei było zastąpienie cyklofosfamidu fludarabiną w skojarzeniu z busulfanem lub TBI w dawkach mieloablacyjnych. Dawki te niekiedy nieznacznie zmniejszano w porównaniu z tradycyjnymi protokołami. Kondycjonowanie FluBu4 (busulfan iv 12,8mg/kg masy ciała) porównano z BuCy w dwóch prospektywnych badaniach klinicznych. W badaniach grupy włoskiej wykazano redukcję śmiertelności niezwiązanej z nawrotem (NRM). Wyników tych nie potwierdzono w badaniach grupy koreańskiej, gdzie w ramieniu FluBu4 stwierdzono częstsze występowanie nawrotów. Różnice te tłumaczono sekwencją stosowania busulfanu i fludarabiny, która różniła się w obu badaniach. Współcześnie w wielu ośrodkach stosuje się dożylnie busulfan w mniejszych dawkach (9,6 mg/kg masy ciała) w skojarzeniu z fludarabiną. Grupa niemiecka przeprowadziła prospektywne badanie kliniczne, w którym porównano kondycjonowanie złożone z cyklofosfamidu +TBI 12 Gy (CyTBI) z protokołem fludarabina + TBI 8Gy (FluTBI). Wykazano porównywalne prawdopodobieństwo NRM po leczeniu FluTBI 8Gy bez istotnego wpływu na ryzyko nawrotu. U chorych >40 roku życia przekładało się to na większe prawdopodobieństwo dłuższego przeżycia bez białaczki.

W Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB), Oddział Gliwice wprowadzono modyfikację protokołu FluTBI 8Gy. TBI jest stosowane w skojarzeniu z fludarabiną przy zachowaniu tradycyjnej dawki mieloablacyjnej tj. 12Gy. Wybór pomiędzy FluTBI 8Gy i FluTBI 12Gy jest dokonywany indywidualnie z uwzględnieniem ryzyka nawrotu białaczki, wieku i stanu biologicznego pacjenta.

Jakkolwiek zarówno FluBu jak i FluTBI są uważane za protokoły o zredukowanej toksyczności, w literaturze brakuje porównania skuteczności i tolerancji tych schematów. Nie ustalono też czy wielkość dawki mieloablacyjnej dożylnej formy busulfanu lub TBI ma wpływ na wyniki transplantacji. Analizy w tym zakresie są przedmiotem pracy doktorskiej lek. Małgorzaty Sobczyk - Kruszelnickiej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje wraz ze streszczeniami, wykresami i tabelami 94 strony wydruku komputerowego. Układ pracy przedstawiony w spisie treści jest poprawny.

We **wstępie** Autorka szczegółowo omawia aktualny stan wiedzy na temat ostrej białaczki szpikowej ze szczególnym uwzględnieniem roli przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych w tej jednostce chorobowej.

Celami pracy były:

1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kondycjonującego z zastosowaniem fludarabiny w skojarzeniu z napromienianiem całego ciała w dawce 12 Gy i 8 Gy.
2. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kondycjonującego Fludarabina + TBI i Fludarabina + Busulfan.

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

Pacjenci i metody stanowią kolejny rozdział, szczegółowo opisujący przebieg badania.

Wyniki podane są w osobnym rozdziale w formie graficznej i opisowej, pozwoliły one na sformułowanie następujących wniosków, które zostały sformułowane w sposób opisowy i stanowią odpowiedzi na postawione cele pracy:

1. Leczenie kondycjonujące z zastosowaniem fludarabiny w połączeniu z TBI w dawce 12Gy lub 8Gy cechuje się dużą skutecznością.
2. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy skutecznością FluTBI 8Gy i FluTBI 12Gy. Wybór większej dawki TBI może być uzasadniony u chorych w remisji hematologicznej z dodatnim statusem minimalnej choroby resztkowej.
3. Profil toksyczności protokołów FluTBI12Gy i FluTBI8Gy jest akceptowalny. Prawdopodobieństwo śmiertelności niezwiązanej z nawrotem nie przekracza 20% po 2 latach.
4. Nie stwierdzono znamienych różnic dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematów FluBu w porównaniu z FluTBI. Obserwacja ta wymaga jednak weryfikacji w prospektywnym badaniu klinicznym.
5. Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają, że schematy FluTBI8Gy, FluTBI12Gy, FluBu3 oraz FluBu4 mogą być klasyfikowane jako „kondycjonowanie o zredukowanej toksyczności”.

W **Omówieniu wyników i dyskusji** Autorka 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 pochodzi z ostatnich 10 lat. Niestety nie zawsze jest ono odpowiednio zacytowane w pracy, czego przykładem jest strona 13 rozprawy, na której Autorka cytuje pozycje piśmiennictwa 75 po 18.

Podsumowując ocenę rozprawy doktorskiej należy stwierdzić, że stanowi ona podsumowanie informacji o bezpieczeństwie i skuteczności różnych form kondycjonowania przed podaniem przeszczepu w transplantacjach allogenicznych komórek krwiotwórczych w ostrej białaczce szpikowej w ośrodku gliwickim. Ich użycie wraz ze szczegółową oceną uzyskanych wyników stanowi istotną wartość pracy i inspirowanie do dalszych badań nad sposobami kondycjonowania przed przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w ostrej białaczce szpikowej. Choroba ta wciąż jest najczęstszym wskazaniem do wykonania allo-HCT. Pomimo tego nie ustalono jak dotąd optymalnego leczenia kondycjonującego.

Z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć również o obecności DROBNYCH uchybień w pracy:

Uchybienia w zakresie opracowania statystycznego, np.:

1. Zbyt małe liczebności porównywanych wyników, nie dają podstaw do merytorycznych uogólnień.
2. Strona 26, ostatni wiersz: „a test u Manna-Whitney`a dla zmiennych numerycznych”- powinno być „a test „U” Manna-Whitney`a dla zmiennych numerycznych”.

Uchybienia stylistyczne i interpunkcyjne:

1. Strona 27, wiersz 4 od dołu: dwukrotnie „oraz”.
2. Strona 28, wiersz 7,8: dwukrotnie „byli”.
3. Strona 67, wiersz 3-4: niewłaściwe użycie czasownika wykorzystać (wykorzystanie (...) cechują się).

Uchybienia merytoryczne:

1. Częste używanie określenia „prospektywny”, gdy chodzi o dalsze badania wzdłużne, długofalowe lub longitudinalne. Po prostu prowadzone w dalszej przyszłości.
2. Strona 69, wiersz 8 od dołu; „skala może być wykorzystana do kolejnych transplantacji”.

Pomimo obecności tych drobnych uchybień w zakresie formalnego opracowania (styl, interpunkcja, błędy literowe i językowe, usterki w układzie pracy) pracę oceniam bardzo 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. lek. Małgorzaty Sobczyk – Kruszelnicka do dalszych etapów przewodu doktorskiego, dziękując jednocześnie za przywilej recenzowania tej pracy.

Prof. dr hab. n. med.
Piotr Rzepiecki
SPECJALISTA CHOROBY WEWNĘTRZNYCH
TRANSPLANTOLOGII KLINICZNEJ HEMATOLOG
N. ZUS 7 7 6 8 5 9