



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Banacha 1a 02-097 Warszawa

Warszawa, 04.10.2020

Opinia o rozprawie doktorskiej lek. Małgorzaty Sobczyk-Kruszelnickiej pt. „Ocena tolerancji i skuteczności napromienienia całego ciała w dawkach mieloablacyjnych w skojarzeniu z fludarabiną przed allotransplantacją komórek krwiotwórczych u chorych na ostrą białaczkę szpikową”

Przesłana do oceny praca składa się z 94 stron i typowych dla tego typu opracowań części tj. ze wstępu, celu pracy, materiałów i metod, wyników, dyskusji, wniosków, piśmiennictwa, spisu rycin i tabel oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Praca jest poprzedzona bardzo szczegółowym spisem treści oraz wykazem najważniejszych skrótów używanych w publikacji. Zawiera 37 tabel, 21 rycin i 115 pozycji piśmiennictwa.

Wstęp wprowadza czytelnika w zagadnienie leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML) za pomocą transplantacji szpiku. Liczy 12 stron, doktorantka omawia w nim 13 zagadnień, w tym epidemiologię AML, patogenezę, diagnostykę, leczenie, alloHCT w AML, wskazania do transplantacji, cele leczenia kondycjonującego, leczenie kondycjonujące mieloablacyjne oparte na TBI lub na chemioterapii, leczenie kondycjonujące o zredukowanej intensywności i niemieloablacyjne, globulinę antytymocytarną i kondycjonowanie o zredukowanej toksyczności. Jest napisany konkretnie, rzeczowo, zawiera podstawowe, zgodne ze stanem faktycznym i aktualne informacje dotyczące zagadnienia. Spełnia wszystkie wymagania dotyczące Wstępu. Wydaje się jednak, że niepotrzebnie został podzielony aż na 13 sekcji (na 12 stronach), z których niektóre liczą niespełna 6 wersów. Zdaniem recenzenta, niektóre można było połączyć w całość unikając wrażenia pofragmentowania wypowiedzi. Wstęp jest relatywnie krótki. Zdaniem recenzenta, wiele fragmentów dyskusji należało umieścić już we wstępie, który byłby dla nich znacznie korzystniejszą lokalizacją. Są to m.in. historyczne opisy zastosowania fludarabiny z TBI, czy porównania skuteczności RTC z MAC (str. 61), rozwoju kondycjonowania

BuCy (str. 64), opis skal ryzyka alloHCT (str 68-69), rolę rodzaju dawcy (str. 70), wprowadzenie do immunosupresji (str. 71, 72), rola leczenia podtrzymującego (str. 74, 75).

Określono 3 cele pracy, którymi była ocena skuteczności leczenia kondycjonującego z zastosowaniem fludarabiny w skojarzeniu z TBI, ocena bezpieczeństwa oraz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa FluTBI i FluBu. Cele są konkretne, mierzalne, osiągalne i istotne.

Sekcja „Materiał i metody” obejmuje plan badania, charakterystykę leczenia grup analizowanych i metody analizy statystycznej. Praca opiera się na retrospektywnej analizie transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych przeprowadzonych w latach 2012-2017 w Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii NIO-PIB, która jest jednostką macierzystą Doktorantki oraz w 5 innych klinikach zrzeszonych w ramach Polskiej Grupy Badawczej ds. Białaczek u Dorosłych (PALG). Dane dotyczące schematu kondycjonowania z TBI pochodziły z NIO-PIB, podczas gdy dane dotyczące kondycjonowania z busulfanem, do których kondycjonowanie z TBI było porównywane, pochodziły z pozostałych ośrodków. Kryteria włączenia pacjentów zostały przejrzysto określone i obejmowały dorosłych chorych na AML przeszczepianych komórkami krwiotwórczymi od zgodnego dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego (z wyłączeniem haploidentycznych), po kondycjonowaniu z użyciem fludarabiny i TBI w dawce 8 lub 12 Gy (grupa badana, N=68) lub fludarabiny i busulfanu w dawce 9,6 mg/kg masy ciała lub 12,8 mg/kg masy ciała i.v. (grupa porównawcza, N=80). W pobocznych analizach uwzględniono dane dotyczące grup ryzyka cytogenetycznego, choroby resztkowej oraz ryzyka związanego z zabiegiem. Niestety powyższe dane dostępne były tylko dla chorych leczonych z wykorzystaniem TBI. Należy jednak podkreślić że opisano tą grupę z wykorzystaniem wyczerpującej listy skal ryzyka (HCT-CI, skala EBMT, DRI, EBMT Machine Learning Algorithm). Grupa badana była poddawana kondycjonowaniu wg schematu przyjętego w NIO-PIB – gdzie fludarabinę łączono z TBI w dawce 8 Gy lub 12 Gy. Decyzja o wyborze dawki TBI była indywidualną decyzją lekarza leczącego, opartą na wieku pacjenta, chorobach współwystępujących i ryzyku choroby zasadniczej. Procedura TBI została z odpowiednią starannością opisana. Stosowana była standardowa profilaktyka GvHD i przeciwinfekcyjna. Dobrano właściwe testy statystyczne, oraz przyjęto poprawne definicje analizowanych punktów końcowych (RI, OS, LFS, GRFS). Poziom istotności opisywano jako $p<0,05$ zamiast $p<0.05$ (według recenzenta i przyjętych zwyczajów, powinna być kropka zamiast przecinka).

Wyniki będące przedmiotem rozprawy obejmują trzy główne obszary: 1) analizę zabiegów z kondycjonowaniem opartym na fludarabinie z TBI, 2) analizę zabiegów z kondycjonowaniem opartym na fludarabinie z busulfanem i 3) analizę porównawczą zabiegów z powyższym kondycjonowaniem. Wszystkie trzy obszary zostały opisane pod kątem charakterystyki grup pacjentów, skuteczności i toksyczności leczenia. Dominującą część wśród wyników stanowi analiza zabiegów z kondycjonowaniem opartym o TBI, co jest bardzo wartościowe, bo dla tej grupy pacjentów dostępne były najbardziej kompletne dane, jak również opisywany schemat leczniczy stanowi główną innowację projektu. W ramach tej analizy, Doktorantka porównuje zabiegi z kondycjonowaniem opartym o TBI w dawce 8 Gy (N=28) i 12 Gy w połączeniu z fludarabiną (N=40). Porównanie charakterystyk pacjentów przynosi wnioski, których można się było spodziewać: wyższa dawka TBI była stosowana zwłaszcza u chorych młodszych, MRD(+), z niezgodnością grup krwi oraz o niższym ryzyku transplantacyjnym. Wynika to stąd, że pod kątem tych czynników dobiera się intensywność dawki. Nie wykazano istotnych różnic w głównych punktach końcowych, pomiędzy pacjentami leczonych wyższą i niższą dawką TBI (NRM, RI, OS, LFS, GRFS), pomimo często dużych różnic procentowych (np. RI 27% vs 10%, NS), co może sugerować, że grupy analizowane były niewystarczająco liczne, aby móc poczynić wiążące konkluzje. Należy jednak wziąć pod uwagę relatywnie niską częstość wykonywania tego rodzaju zabiegów co uniemożliwiało zebranie większej grupy w akceptowalnym długim czasie. Zastanawiające, że prawdopodobieństwo GRFS (czasu przeżycia wolnego od GvHD oraz nawrotu, 66%) w grupie leczonej FluTBI 8Gy było wyższe niż prawdopodobieństwo przeżycia (OS, 62%), podczas gdy status GRFS jako punkt końcowy zawiera dodatkowe czynniki które obniżają krzywą, poza OS.

Pomimo niskiej liczebności grup i dostępności danych odnośnie MRD jedynie u 70% badanych, wykazano jednak istotnie lepszy czas przeżycia całkowitego (OS) u chorych MRD(+), którzy byli przeszczepiani po kondycjonowaniu zawierającym TBI 12 Gy (N=22) vs 8 Gy (N=7), co wydawało się wynikać z mniejszej częstości nawrotów (to porównanie było jednak bez istotności). Jest to bardzo ważna obserwacja o dużym znaczeniu klinicznym. W grupie leczonej FluTBI przeprowadzono bardzo dokładną analizę czynników mogących wpływać na rokowanie, ale wśród szeregu czynników zidentyfikowano tylko trendy statystyczne w uznanych negatywnych czynnikach prognostycznych. Mimo to, wykazano znamienne szybszą regenerację płytek krwi po kondycjonowaniu obejmującym TBI 12 Gy, podczas gdy nie obserwowano istotnie większej częstości powikłań wczesnych, GvHD ani infekcyjnych. Uwagę zwracała duża częstość reaktywacji zakażenia wirusami CMV i EBV. Analiza przyczyn zgonów

nie wykazała istotnych statystycznie różnic, pomimo iż infekcje były przyczyną dominującą w grupie z TBI 12 Gy, zaś nawrót choroby – w grupie z TBI 8 Gy (zbyt niska liczba wydarzeń).

Kolejna analiza dotyczyła porównania przeszczepień po kondycjonowaniu FluBu4 (N=61) vs. FluBu3 (N=19). Do analizy dostępny był węższy zakres danych, m.in. bez możliwości oceny GRFS, analizy w zależności od statusu MRD, występowania powikłań infekcyjnych ani nieinfekcyjnych. Nie wykazano istotności statystycznej w zakresie różnic w głównych punktach końcowych (NRM, RI, LFS czy OS), w czasie do regeneracji układu krwiotwórczego, ani w przyczynach zgonów. Ponownie, wydaje się, że liczebność grupy leczonej FluBu3 mogła za to odpowiadać.

Ostateczna analiza porównawcza przeszczepień po kondycjonowaniu FluTBI vs. FluBu została przeprowadzona na grupach, których wielkość nie budzi wątpliwości i wydaje się zapewniać wiarygodne wyniki analizy statystycznej (odpowiednio 68 i 80 osób). Przy porównywalnej charakterystyce grup, nie wykazano istotnych różnic w głównych punktach końcowych (NRM, RI, LFS, OS). Kondycjonowanie z TBI związane jednak było z istotnie krótszym czasem regeneracji neutrofilów oraz częstszym występowaniem ostrej i przewlekłej GvHD, w tym przewlekłej GvHD w stopniu umiarkowanym i ciężkim. Analiza przyczyn zgonów nie wykazała istotnych różnic, choć wydaje się, że u chorych po FluTBI dominowały przyczyny infekcyjne, a po FluBu – progresja choroby.

Dyskusja jest przedstawiona jasno i rzetelnie. Doktorantka omawia poszczególne grupy wyników w kontekście dostępnych danych literaturowych, wyciągając właściwe wnioski. Dowodzi znajomości tematu oraz umiejętności interpretacji literatury. Zagadnienia są przedstawione szczegółowo i profesjonalnie. Zastrzeżenia, czy też sugestie recenzenta budzi fakt, że dla znacznej części opisów podstaw naukowych i historii z sekcji Dyskusja, bardziej właściwym miejscem wydaje się sekcja Wstępu. Podobnie, wydaje się bardziej pożądanym najpierw przedstawić wnioski z własnych badań, a następnie przedyskutować je w kontekście danych literaturowych, a nie na odwrót, czego Doktorantce wielokrotnie nie udało się uniknąć. Dwie ostatnie części Dyskusji poświęcone są perspektywom dalszej poprawy wyników alloHCT u chorych na AML, w tym ewolucji leczenia kondycjonującego. Wynika z nich, że opisane wyniki kondycjonowania FluTBI pozwalają mieć nadzieję, że znajdzie ono szersze zastosowanie w przyszłości, także w innych ośrodkach. Wyznaczane są też nowe kierunki, jak choćby przez sugerowaną kombinację TBI z kładrybiną. Recenzent w pełni popiera twierdzenia, że leczenie podtrzymujące po alloHCT może poprawić wyniki transplantacji. W tej sekcji pojawia się stwierdzenie, że chorzy poddani analizie takiego leczenia nie otrzymywali. Wydaje się, że

informacja o tym powinna być zawarta w sekcji Wyniki. Podobnie, w wynikach zabrakło informacji o wynikach leczenia nawrotów, w tym powtórnych transplantacji i czy były przeprowadzane, ale być może jest to raczej przedmiot osobnej analizy.

Przedstawione wnioski są prawidłowo sformułowane, klarowne, zgodne z celami pracy oraz uzyskanymi wynikami. Wynika z nich, że 1) kondycjonowanie FluTBI w dawce 8 lub 12 Gy cechuje się dużą skutecznością, 2) Wybór wyższej dawki TBI może być uzasadniony przy dodatniej MRD, 3) Profil toksyczności powyższych schematów jest akceptowalny (w porównaniu do obecnych standardów), 4) Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy kondycjonowaniem opartym na FluTBI oraz FluBu. Jednocześnie, Doktorantka prawidłowo stwierdza, że ostatni wniosek powinien być potwierdzony w badaniu prospektywnym. Recenzent nie do końca może się jednak zgodzić z wnioskiem mówiącym, że: „Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają, że schematy FluTBI 8Gy, FluTBI 12Gy, FluBu3 oraz FluBu4 mogą być klasyfikowane jako „kondycjonowanie o zredukowanej toksyczności”, gdyż nie to było celem badań i przedstawione wyniki nie prowadzą do takich konkluzji. Wnioski takie można by wyciągnąć pośrednio stąd, że FluBu3 i 4 są kondycjonowaniami o zredukowanej toksyczności, a opisywane schematy z TBI dają porównywalne wyniki. Jednak braki dokładnych analiz działań niepożądanych po FluBu uniemożliwiają też analizy porównawcze.

Praca doktorska nie jest wolna od pojedynczych literówek, które nie umniejszają jednak wartości merytorycznej.

Reasumując, uważam że lek. Małgorzata Sobczyk-Kruszelnicka przedstawiła do oceny analizę o bardzo dużym znaczeniu praktycznym i poznawczym, powiększającą naszą wiedzę o transplantacji komórek krwiotwórczych w ostrej białaczce szpikowej, a zwłaszcza o wyborze kondycjonowania. Przedstawiona i przeanalizowana grupa chorych po kondycjonowaniu FluTBI 8 Gy lub 12 Gy stanowi prawdopodobnie największą opisaną dotychczas grupę. Przedstawione wyniki mogą zachęcać do wyboru takiego kondycjonowania w praktyce klinicznej.

Rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 187 Ust. 1 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Tym samym, wnioskuję do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Onkologii o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, w tym do publicznej obrony rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. med. Władysław Basak

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Hematologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
prof. dr hab. med. Grzegorz W. Basak