

Autoreferat

Dr n. med. Joanna Romejko-Jarosińska

**Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie**

Warszawa 2022

SPIS TREŚCI

1.	IMIE I NAZWISKO	3
2.	POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE	3
3.	INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH	5
4.	OMÓWIENIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 219 UST. 1 PKT. 2B USTAWY	6
4.1.	Tytuł osiągnięcia naukowego - Cyklu artykułów	6
4.2.	Omówienie podstaw, celu i krótkie streszczenie wyżej wymienionych prac	8
4.3.	Omówienie prac i osiągniętych wyników oraz możliwości ich wykorzystania w praktyce	10
5.	INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ	25
5.1.	Dane bibliometryczne – stan na dzień 12.10.2022	25
5.2.	Inne wybrane obszary badań naukowych	25
5.3.	Członkostwo w towarzystwach naukowych	37
5.4.	Współpraca z polskimi grupami badawczymi	37
5.5.	Współpraca z międzynarodowymi grupami badawczymi	40
5.6.	Udział w innych międzynarodowych badaniach klinicznych	43
5.7.	Udział w grantach naukowych	44
6.	INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ	45
6.1.	Działalność dydaktyczna	45
6.2.	Działalność organizacyjna	47
6.3.	Działalność popularyzująca naukę	48
6.4.	Inne osiągnięcia	51

1. IMIĘ i NAZWISKO: JOANNA ROMEJKO-JAROSIŃSKA**2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE****A. WYKSZTAŁCENIE**

- 1978 - 1982** XLVIII LO im. E. Dembowskiego w Warszawie, profil matematyczno-fizyczny, uzyskanie świadectwa dojrzałości w 1982 r.
- 1982 - 1988** Studia medyczne na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie, uzyskanie Dyplomu Lekarza w 1988 r.
- 1988 - 1989** Staż podyplomowy w Centrum Onkologii - Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, uzyskanie prawa wykonywania zawodu w 1989 r.
- 1989 - 1992** Staż specjalizacyjny do specjalizacji I stopnia z zakresu chorób wewnętrznych pod kierownictwem profesora dr hab. n. med. Andrzeja Śliwowskiego w Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym im. prof. Witolda Orłowskiego (CMKP) w Warszawie
- 1992 - 1995** Staż specjalizacyjny do specjalizacji II stopnia z zakresu chemioterapii nowotworów pod kierownictwem dr n. med. Piotra Siedleckiego w Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii - Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- 2007 - 2013** Staże specjalizacyjne do specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych pod kierownictwem dr n. med. Joanny Nisiobędzkiej
- 2010 - 2011** Studia Podyplomowe w zakresie zarządzania organizacjami ochrony zdrowia w Szkole Głównej Handlowej w Warszawie, Kolegium Zarządzania i Finansów
- 2015 - 2018** Staże specjalizacyjne do specjalizacji z zakresu transplantologii klinicznej pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka

B. UZYSKANE DYPLOMY

- 1988 Dyplom lekarza medycyny (13273/22495/88), I Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny)
- 1992 Dyplom Specjalisty Pierwszego Stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych (9/1819/69/89/92), Urząd Wojewódzki w Warszawie, Wydział Zdrowia.
- 1995 Dyplom z wyróżnieniem Specjalisty Drugiego Stopnia w zakresie chemioterapii nowotworów (18559/10/II/1995), Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
- 2003 Dyplom Specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej (0754/ 2003.2/85), Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- 2011 Świadectwo ukończenia studiów podyplomowych w zakresie zarządzania organizacjami ochrony zdrowia (M-1785/67501), Szkoła Główna Handlowa w Warszawie
- 2013 Dyplom Specjalisty Drugiego Stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych (0705/ 2013.1/199), Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi
- 2018 Dyplom Specjalisty w dziedzinie transplantologii klinicznej (0761/ 2018.1/7), Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

C. STOPIEŃ NAUKOWY

- 2006 **Stopień naukowy Doktora nauk medycznych** w dziedzinie medycyna, nadany uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie z dn. 12 października 2006 r. na podstawie rozprawy doktorskiej „Ocena skuteczności i toksyczności programów chemioterapii zawierających cisplatynę – DHAP i ESHAP w leczeniu chorych na chłoniaki nawrotowe i odporne”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jan Walewski

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Hołowiecki

3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

- 1988 - 1989** Lekarz, Staż podyplomowy w Centrum Onkologii - Instytucie im.
M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- 1988 - 1994** Asystent w Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii - Instytutu im.
M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- 1994 - 2006** Asystent naukowy w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum
Onkologii - Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- 2006 -** Adiunkt w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii -
Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, obecnie Narodowego
Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego im. M.
Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- 2016 -** Zastępca Kierownika Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Centrum
Onkologii - Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, obecnie
Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu
Badawczego im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Inne staże i kursy

European Educational Programme in Epidemiology, 5th Residential Summer Course, Florencja
22.06.–10.07.1992

Stem cell transplantation in Solid Tumors – kurs ESO, Wiedeń, 18.10.–20.10.1996

Diagnostics and Strategies for infectious complications after stem cell transplant, EBMT, Paryż,
19.10.-20.10.2000

Staż transplantologiczny w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiej Akademii
Medycznej, Katowice, 01.10.-25.10.2002

Warsztaty transplantacyjne, Falenty, 09.11-10.11.2002

European Society of Oncology: Biology and treatment of malignant lymphomas, Ascona, 8.03.-
11.03.2003

Workshop in Scientific Communication, European Association of Science Editors, Warszawa,
15.05.-17.05.2003

Wykorzystanie danych rzeczywistych oraz stan rejestrów medycznych w Polsce, Warszawa,
21.04.2014

5-th International Photopheresis Congress of Maco, Rzym, 09-10.10.2017

Warsztaty: "Polish Chimeric Antigen Receptor T-cell Network", Poznań, 29.04.2020

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 219 UST. 1 PKT. 2B USTAWY

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego - Cyklu artykułów

„Znaczenie leczenia chorych na chłoniaki agresywne z zastosowaniem intensywnej chemioterapii bez lub z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych”

Cykl obejmuje 6 publikacji o łącznym IF 25,843 pkt i łącznej punktacji wg MNiSW/MEiN 460 pkt. Analiza bibliometryczna wykonana została przez Bibliotekę Narodowego Instytutu Onkologii-Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie (załącznik 7)

1. **Romejko-Jarosinska J**, Ostrowska B, Dabrowska-Iwanicka A, Domanska-Czyz K, Rymkiewicz G, Paszkiewicz-Kozik E, Konecki R, Borawska A, Druzd-Sitek A, Lampka E, Osiadacz W, Osowiecki M, Popławska L, Swierkowska M, Targonski L, Tajer J, Lapinska G, Smorczevska M, Walewski J. High efficacy of intensive immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma with prolonged follow up. Sci Rep. 2022 Jun 22;12(1):10551. doi: 10.1038/s41598-022-14067-3.

IF: 4,996 pkt; MNiSW/MEiN: 140 pkt.

Mój udział w pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków oraz analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, jego korekcie, wysłaniu pracy do publikacji oraz odpowiedzi na recenzje.

2. Czyz A, **Romejko-Jarosinska J**, Helbig G, Knopinska-Posluszny W, Popławska L, Piatkowska-Jakubas B, Hawrylecka D, Nasilowska-Adamska B, Dytfeld D, Lojko-Dankowska A, Kopinska A, Boguradzki P, Walewski J, Kyrz-Krzemien S, Hellmann A, Komarnicki M. Autologous stem cell transplantation as consolidation therapy for patients with peripheral T cell lymphoma in first remission: long-term outcome and risk factors analysis. Ann Hematol. 2013 Jul;92(7):925-33.

IF: 2,396 pkt; MNiSW 25

Mój udział w pracy polegał na współopracowaniu części koncepcji pracy, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków, analizie piśmiennictwa i współudziale w przygotowaniu manuskryptu, akceptacji jego ostatecznej wersji.

3. **Romejko-Jarosińska J**, Paszkiewicz-Kozik E, Szymczyk M, Ostrowska B, Domańska-Czyż K, Świerkowska-Czeneszew M, Popławska L, Machaj E, Walewski J. Wczesna niehematologiczna

toksyczność po chemioterapii w wysokich dawkach i autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych u chorych na nowotwory limfoidalne powyżej 60. roku życia. *Acta Haematologica Polonica*, 2012, 43, 2: 210-214 (99-103).

MNSiW/MEiN: 5 pkt (według obecnie obowiązującej punktacji 100 pkt)

Mój udział w pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków oraz analizie piśmiennictwa, przygotowaniu manuskryptu, jego korekcie, wysłaniu pracy do publikacji oraz odpowiedzi na recenzje.

4. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Khvedelidze I, **Romejko-Jarosinska J**, Tanase A, Akhtar S, Ben Othman T, Ma'koseh M, Afanasyev B, Cheikh J, Briones J, Gülbas Z, Hamladji RM, Elverdi T, Blaise D, Martínez C, Alma E, Halaburda K, Sousa AB, Glass B, Robinson S, Montoto S, Sureda A. The outcome of patients with Hodgkin lymphoma and early relapse after autologous stem cell transplant has improved in recent years. *Leukemia*. 2022 Jun;36(6):1646-1653. doi: 10.1038/s41375-022-01563-8

IF: 12.897 pkt; MNiSW/MEiN: 200 pkt.

Mój udział w pracy polegał na współpracowaniu koncepcji pracy, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków oraz analizie piśmiennictwa i udziale w przygotowaniu manuskryptu, akceptacji jego ostatecznej wersji.

5. Martínez C, Boumendil A, **Romejko-Jarosinska J**, Anagnostopoulos A, Faber E, Poiré X, Yakoub-Agha I, Akhtar S, Gurman G, Pavone V, Halaburda K, Sousa AB, Ghesquières H, Finel H, Khvedelidze I, Montoto S, Sureda A. Second autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after a previous autograft: a study of the lymphoma working party of the EBMT. *Leuk Lymphoma*. 2020 Dec;61(12):2915-2922. doi: 10.1080/10428194.2020.1789624. Epub 2020 Jul 11.

IF: 3.28 pkt; MNiSW/MEiN: 70 pkt.

Mój udział w pracy polegał na współpracowaniu koncepcji pracy, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków oraz analizie piśmiennictwa i udziale w przygotowaniu manuskryptu, akceptacji jego ostatecznej wersji.

6. Czyz A, **Romejko-Jarosinska J**, Knopinska-Posluszny W, Nowicki A, Lojko-Dankowska A, Gil L, Dytfeld D, Walewski J, Hellmann A, Komarnicki M. Treatment strategy based on gemcitabine-containing salvage chemotherapy used with intent to proceed to second stem cell transplant for patients with Hodgkin lymphoma relapsing after a prior autologous transplant. *Leuk Lymphoma*. Epub 2012 Oct 29. doi: 10.3109/10428194.2012.734612. *Leuk Lymphoma*. 2013 May;54(5):973-8.

IF: 2,301 pkt; MNiSW/MEiN: 20 pkt

Mój udział w pracy polegał na współpracowaniu części koncepcji pracy, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników, sformułowaniu wniosków oraz analizie piśmiennictwa i współudziale w przygotowaniu manuskryptu, akceptacji jego ostatecznej wersji.

4.2. Omówienie podstaw, celu i krótkie streszczenie wyżej wymienionych prac

Chłoniaki należą do heterogennej histologicznie, biologicznie i klinicznie grupy klonalnych nowotworów wywodzących się z komórek układu limfoidalnego i obejmują choroby rozrostowe limfocytów B, T lub NK na różnym etapie ich rozwoju i różnicowania. Chłoniaki nie-Hodgkina (*NHL-non Hodgkin's lymphoma*) są ósmą i jedenastą przyczyną zachorowania na nowotwory na świecie, odpowiednio u mężczyzn i u kobiet. W polskiej populacji chłoniaki stanowią około 5% wszystkich nowotworów: 2,6% NHL, 0,5% chłoniak Hodgkin'a (*HL-Hodgkin-lymphoma*), 1% przewlekła białaczka limfocytowa (PBL), 0,9% szpiczak plazmocytowy (*PCM-plasma cell myeloma*), pozostałe podtypy wykrywane są rzadko.

Większość nowo rozpoznanych chłoniaków obserwuje się u chorych między szóstą a ósmą dekadą życia, częstość ich występowania zaczyna wzrastać po 50 roku życia. W przypadku rozpoznania HL obserwuje się dwa szczyty zachorowania: pierwszy, częstszy, między 25 a 30 rokiem życia, drugi szczyt zachorowania występuje około 70 roku życia. Rozpoznanie chłoniaka ustalane jest według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO-World Health Organization*) z 2016 r.

Podstawą leczenia pierwszej linii dla większości podtypów chłoniaka jest chemioterapia lub immunochemioterapia. Rokowanie chorych zależy nie tylko od rozpoznania. Czynniki kliniczne takie, jak stopień zaawansowania, zajęcie narządów pozawęzłowych, stan sprawności, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (*LDH-dehydrogenase lactate*), występowanie objawów systemowych i wiek chorego istotnie wpływają na przeżycie całkowite (*OS-Overall survival*), jak i przeżycie wolne od progresji choroby (*PFS-progression free survival*). Nawrót choroby lub oporność na pierwsze leczenie jest złym czynnikiem prognostycznym dla chorych na chłoniaki.

Terapie drugiej linii wydają się mniej skuteczne w porównaniu do pierwszej linii w agresywnych podtypach chłoniaków takich, jak chłoniak z obwodowych limfocytów T (*PTCL – peripheral T cell lymphoma*), chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (*DLBCL – diffuse large B cell lymphoma*) czy w chłoniak pierwotny śródpiersia (*PMBCL – primary mediastinal B cell lymphoma*).

Utrwalenie remisji po drugiej linii leczenia wymaga konsolidacji chemioterapią mieloablacyjną z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (*auto-SCT- autologous stem cell transplantation*). Do procedury kwalifikowani są zwykle chorzy poniżej 60 roku życia. Sam wiek nie jest przeszkodą dla chemioterapii mieloablacyjnej, jednak liczne obciążenia chorobami współistniejącymi nasilają toksyczność leczenia u chorych starszych. Chemioterapia mieloablacyjna

jest w stanie utrwalić remisję u 40-60% chorych z nowotworami limfoidalnymi. Istotnym problemem jest nawrót choroby po auto-SCT, dostępność nowych opcji leczenia, które mogą prowadzić do uzyskania remisji i ewentualnej konsolidacji kolejną procedurą przeszczepową.

Celem przedstawionego cyklu artykułów jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii w wysokich dawkach, bez lub z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, w agresywnych nowotworach układu chłonnego. Wyznaczono cele pośrednie, pierwszym z nich była ocena skuteczności i bezpieczeństwa submieloablacyjnej chemioterapii w pierwszej linii (**publikacja 1.**) u chorych na agresywnego chłoniaka z komórek B. Kolejnym z nich była analiza skuteczności chemioterapii mieloablacyjnej jako konsolidacji pierwszej linii leczenia (**publikacja 2.**) w chłoniakach agresywnych, dla których nawrót/oporność wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem. Podsumowane zostało również bezpieczeństwo procedury mieloablacyjnej (**publikacja 3.**) w szczególnej grupie, którą stanowią chorzy powyżej 60 roku życia. Istotnym problemem jest nawrót choroby po auto-SCT i jego dalsze leczenie. Kolejnym pośrednim celem była analiza potencjalnych czynników ryzyka wczesnego nawrotu po auto-SCT u chorych na chłoniaka Hodgkin'a i skuteczności terapii w takich przypadkach, w tym przeszczepu allo i autologicznego (**publikacja 4.**). Dwie kolejne **publikacje** skupiły się na analizie konkretnego podejścia terapeutycznego w przypadku niepowodzenia po pierwszym przeszczepie. W **publikacji 5.** celem była ocena przydatności drugiego auto-SCT w leczeniu chorych z opornym/ nawrotowym chłoniakiem Hodgkin'a, w **publikacji 6.** celem była ocena roli gemcytabiny w terapii pomostowej do kolejnego przeszczepu.

W **publikacji 1.** oceniono submieloablacyjny program niemieckiej grupy białaczkowej – (*GMALL - German Multicenter study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*) GMALL-B-ALL/NHL-2002 u chorych na chłoniaka PMBCL w zakresie bezpieczeństwa i odległych powikłań. Analizowano odległe przeżycie chorych oraz czynniki, które mogą selekcjonować grupę mogącą odnieść korzyść z tak intensywnego leczenia. Szczególnie, że terapia ta związana jest z wystąpieniem nasilonych działań niepożądanych porównywalnych do powikłań występujących po chemioterapii mieloablacyjnej. **Publikacja 2.** skupiła się na roli konsolidacji mieloablacyjnej po pierwszej remisji u chorych na chłoniaka z obwodowych limfocytów T. Oprócz analizy wyników leczenia oceniono niekorzystne czynniki dla leczenia mieloablacyjnego z auto-SCT. Podjęto próbę zdefiniowania grupy chorych, którzy nie odnosili korzyści z tego leczenia i wymagają alternatywnego rodzaju terapii. Do chemioterapii w wysokich dawkach z auto-SCT w większości kwalifikowani są pacjenci poniżej 60 roku życia. Tylko u niektórych starszych chorych decydujemy się zastosować auto-SCT przewidując korzyści z takiej terapii. W związku z tym w **publikacji 3.** przeprowadzona została analiza wczesnej toksyczności chemioterapii w wysokich dawkach oraz bezpieczeństwo procedury mieloablacyjnej u chorych starszych. Odniesiono się również do skuteczności auto-SCT w tej grupie chorych wyrażonej jako przeżycie całkowite po auto-SCT.

Trzy kolejne wieloośrodkowe prace (**publikacje 4.-6.**) nawiązują do leczenia mieloablacyjnego u chorych na chłoniaka Hodgkin'a. W **publikacji 4.** przeprowadzona została analiza wczesnych nawrotów po auto-SCT i dalszego postępowania po nawrocie u chorych na chłoniaka Hodgkin'a. Obejmowała ona pacjentów leczonych w latach 2008 - 2017. Badanie zostało przeprowadzone we współpracy z Europejską Grupą dla Przeszczepiania Krwi i Szpiku (*EBMT- European Group for Blood and Marrow Transplantation*). W pracy tej zostały zdefiniowane trendy leczenia po auto-SCT w kolejnych latach oraz czynniki, które miały istotny wpływ na przeżycie całkowite chorych na chłoniaka Hodgkin'a. **Publikacja 5.** skupiła się na wynikach leczenia u 44 chorych, u których przeprowadzono drugi auto-SCT po nawrocie po pierwszej procedurze przeszczepowej. Na podstawie zdefiniowanych czynników prognostycznych została określona grupa chorych, która może odnieść korzyść z następnej procedury auto-SCT, jeśli nie może być zakwalifikowana do allogenicznego przeszczepu szpiku (*allo-SCT*). W **publikacji 6.** analizowano leczenie nawrotów po auto-SCT programami z gemcytabiną w aspekcie leczenia cytoredukcyjnego przed kolejnym przeszczepem. Schematy te mogą być wdrożone u chorych, u których nie ma możliwości zastosowania brentuksymabu czy nivolumabu z powodu braku odpowiedzi na leczenie, wyczerpania dawki, toksyczności leczenia lub braku dostępności tych terapii.

Podsumowując, cykl ten obejmuje różne aspekty intensywnej chemioterapii bez lub z auto-SCT w rzadko występującej grupie nowotworów jakim są chłoniaki agresywne.. W cyklu analizowano : bezpieczeństwo i tolerancję immunochemioterapii, bezpieczeństwo wysokich dawek dla pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, możliwości zastosowania procedury jako konsolidacji pierwszej i kolejnych linii leczenia, poprawy leczenia poprzyszczepowego w przypadku nawrotu i wartość drugiej procedury auto-SCT dla chorych, którzy uzyskują kolejne remisje. Wnioski i możliwość ich wykorzystania w praktyce klinicznej omówiono na końcu rozdziału.

4.3. Omówienie prac i osiągniętych wyników oraz możliwości ich wykorzystania w praktyce

Publikacja 1.

Romejko-Jarosinska J, Ostrowska B, Dabrowska-Iwanicka A, Domanska-Czyz K, Rymkiewicz G, Paszkiewicz-Kozik E, Konecki R, Borawska A, Druzd-Sitek A, Lampka E, Osiadacz W, Osowiecki M, Popławska L, Swierkowska M, Targonski L, Tajer J, Lapinska G, Smorzewska M, Walewski J. High efficacy of intensive immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma with prolonged follow up. *Sci Rep.* 2022 Jun 22;12(1):10551. doi: 10.1038/s41598-022-14067-3.

Standardowa chemioterapia z konwencjonalnymi dawkami adriamycyny, cyklofosfamidu, winkrystyny, prednizolonu i rytuksymabu (*program R-CHOP*) dla agresywnych chłoniaków z komórek B pozwala na wyleczenie 60-80% chorych. Pacjenci z dużą masą guza, chorobą pozawęzłową,

podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej mają wysokie ryzyko nawrotu choroby, tylko 50% z nich uzyskuje trwale wyleczenie. W przypadku niepowodzenia pierwszej linii chemioterapia mieloablacyjna poprzedzona chemioterapią ratunkową indukuje około 40-60% odpowiedzi u chorych z chorobą nawrotową, w przypadku pacjentów z chorobą oporną ten odsetek jest znacznie niższy (10-25%)

Jedną z opcji poprawy wyników leczenia było dodanie do programu pierwszej linii R-CHOP leków takich, jak bortezomib, lenalidomid, ibrutinib, jednak przeprowadzone randomizowane badania z tymi lekami nie potwierdziły, by istotnie to wydłużyło całkowite przeżycie chorych, jak i czas wolny od progresji choroby. Jedynie zamiana winkrystyny na przeciwciało anti-CD79a skoniugowane z aurystatyną istotnie zmniejszyła ryzyko nawrotu i zgonu o 27% u chorych na chłoniaka DLBCL.

Inną strategią postępowania jest intensyfikacja leczenia pierwszej linii poprzez zwiększenie dawek leków i dodanie cytostatyków zwykle nie stosowanych w indukcji leczenia. Programy dla ostrych białaczek limfoblastycznych z komórek B czy chłoniaka Burkitta (GMALL-B-ALL/NHL 2002, CODOX-M/IVAC), które charakteryzują się submieloablacyjnymi dawkami leków i naprzemiennym ich podawaniem, zostały wykorzystane do leczenia chłoniaków B komórkowych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Program GMALL-B-ALL/NHL 2002 indukował remisję u 67% chorych na chłoniaki o wysokiej złośliwości (*HGBL – high grade B cell lymphoma*) z rearanżacjami *MYC*, *BCL2*+/- *BCL6*, a dwuletnie PFS wyniosło 42%. W **publikacji 1.** przedstawiona została analiza skuteczności i toksyczności intensywnej submieloablacyjnej chemioterapii GMALL-B-ALL/NHL-2002 u chorych na PMBCL. PMBCL należy do rzadkich (2-3 % NHL), agresywnych chłoniaków wywodzących się ze stransformowanych, rdzeniowych grasiczych limfocytów B. Jego odmienne kliniczne, biologiczne i molekularne cechy odróżniają go od chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, a przybliżają bardziej do klasycznej postaci HL. PMBCL występuje głównie u młodych chorych. Objawy kliniczne wynikają z obecności dużej masy w śródpiersiu i naciekania sąsiednich struktur nowotworu. W kolejnych etapach rozwoju bez leczenia lub częściej w nawrocie choroby dochodzi do rozsiewu choroby w węzłach po obu stronach przepony, zajęcia narządów pozawęzłowych takich, jak płuca, nerki, nadnercza, jajniki czy ośrodkowy układ nerwowy.

Wciąż trwają badania nad optymalnym sposobem leczenia dla chorych na PMBCL, dotychczasowe terapie skuteczne są u 75-90% chorych. Niepowodzenie leczenia jest bardzo złym czynnikiem rokowniczym w tej grupie chorych, a konwencjonalna chemioterapia najczęściej jest nieskuteczna. Wprowadzie rozwój nowych terapii daje szansę poprawy rokowania, ale ich dostępność jest ograniczona. Nie ma też znanych markerów, które by wyodrębniły grupę o złym rokowaniu. Program GMALL/B-ALL/ NHL2002 składa się z 6 cykli naprzemiennej chemioterapii zawierającej wysokie dawki metotreksatu, ifosfamid, cytarabiny, etopozyny, deksametazonu oraz konwencjonalną dawką cyklofosfamid, doksorubicyny, rytuksymabu. Leki te w różnej kombinacji podawane są w

blokach A, B i C. Stałymi lekami są deksametazon, metotreksat i rytuksymab. Zaletą programu GMALL/B-ALL/NHL2002 jest zastosowanie wysokich dawek metotreksatu, który może zapobiegać nawrotom chłoniaka w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Podawanie wysokich dawek ifosfamid, cytarabiny i etopozydu, leków stosowanych zwykle w programach ratunkowych, zmniejsza ryzyko rozwinięcia oporności na chemioterapię. Natomiast niska kumulacyjna dawka doksorubicyny ($100\text{mg}/\text{m}^2$) pozwala redukować ryzyko późnej kardiotoksyczności u młodych chorych.

Badanie opisane w **publikacji 1.** prowadzone było w latach 2004 - 2017, włączono do niego 124 chorych z rozpoznaniem PMBCL. Mediana wieku chorych wyniosła 30 lat, 38% chorych miało zaawansowaną chorobę z masą w śródpiersiu typu *bulky* tj. powyżej 100 mm. Zespół żyły głównej górnej, płyn w opłucnej, płyn w osierdziu, pozawęzłowe zajęcie narządów miało odpowiednio 42%, 34%, 29% i 34% chorych. Pełne 6 cykli leczenia otrzymało 92% chorych, Odsetek odpowiedzi na leczenie i odsetek całkowitych remisji wyniósł odpowiednio 97% i 78%. Tylko 4 chorych (3%) miało progresję w trakcie leczenia. Przy długiej medianie obserwacji 9 lat (1-17), 5 lat przeżyło 94% chorych (95% *confidence interval* (C.I.): 90-98%), a bez progresji choroby 92% chorych (95% C.I.: 88%-96%).

Badanie pokazało, że uzupełniająca radioterapia nie miała wpływu na przeżycie chorych (OS i PFS). Stopień zaawansowania IV, stan sprawności (*PS-performance status*) 3-4 wg skali ECOG (*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group*), wysięk w osierdziu, zajęcie dwóch lub więcej okolic pozawęzłowych, międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI (*IPI International Prognostic Index*) z 3-4 niekorzystnymi czynnikami były związane z krótszym OS i PFS w analizie jednoczynnikowej. Natomiast ze względu na małą liczbę zdarzeń analiza wieloczynnikowa nie została przeprowadzona. W sumie 8 chorych (6%) miało niepowodzenie terapii GMALL: 4 (3%) z powodu choroby nawrotowej i 4 z powodu choroby odpornej (3%). Dwóch pacjentów z chorobą nawrotową było zakwalifikowanych do auto-SCT i żyje bez aktywnej choroby. Pozostałych 2 chorych leczono paliatywnie, zmarli z powodu chłoniaka. Wśród chorych z chorobą oporną, 1 chory miał uzupełniającą radioterapię, następnie leczony był programem R-ICE (*rituksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd*) i chemioterapią mieloablacyjną z auto-SCT, pembrolizumabem i programem R-CHOP, terapia zakończona zgonem z powodu progresji choroby, 1 chory zmarł w wyniku toksyczności procedury auto-SCT, kolejny pacjent przeszedł leczenie mieloablacyjne z auto-SCT, ale zmarł z powodu progresji w trakcie uzupełniającej radioterapii, ostatni pacjent nie odpowiedział na ratunkową chemioterapię. Podsumowując 5 chorych zmarło z powodu progresywnego chłoniaka, 1 z powodu toksyczności związanej z auto-SCT, 2 chorych bez nawrotu choroby żyje do dziś.

Ze względu na submieloablacyjne dawki leków, bez podawania komórek krwiotwórczych CD34, ważne było określenie bezpieczeństwa terapii. Podano 715 cykli leczenia. Wszyscy chorzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych, w tym pancytopenii z towarzyszącą kilkudniową neutropenią stopnia 3 i 4 (100%), małopłytkowością stopnia 4 (50%), z niewielką częstością incydentów

krwawienia. Gorączka w neutropenii wystąpiła u 1/3 chorych a poważne infekcje jak wstrząs septyczny i zapalenie płuc zdiagnozowano odpowiednio w 1% i 2% wszystkich cyklach. Zapalenie jamy ustnej rozwinęło się w 113 cyklach (18%) u 38% chorych. Neurotoksyczność stopnia 4 wystąpiła u 4 chorych (1,3%) jako drgawki (3 chorych) i jako przejściowy niedowład kończyn dolnych po wlewie z cytarabiny (1 chory). Wczesną kardiotoxyczność zdiagnozowano u 4 chorych: u pierwszego chorego jako migotanie przedsionków po wlewie z adriamycyny, u drugiego chorego obciążonego nadciśnieniem stwierdzono niekontrolowane wysokie ciśnienie krwi, u trzeciej chorej wystąpiła asystolia po wlewie z etopozyny, z udaną resuscytacją, a czwarta chora zmarła z powodu niewydolności sercowo-krażeniowej z wysiękiem w osierdziu, był to jedyny toksyczny zgon. Późna kardiotoxyczność wystąpiła u 3 chorych głównie jako zaburzenia rytmu, u jednej chorej jako niewydolność serca stopnia 3. Drugie nowotwory zdiagnozowano u 3 chorych (2,4%) po 7, 9 i 11 latach terapii: 2 jako kolejne chłoniaki, a jeden jako mięsak wątroby. Płodność u kobiet po leczeniu została zachowana, w obserwacji jest 7 zdrowych dzieci.

Publikacja ta prezentuje unikatowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie zintensyfikowanej submieloablacyjnej chemioterapii GMALL/B-ALL/NHL2002 bez przeszczepu u młodych chorych z agresywnym PMBCL.

Abstrakty powiązane z publikacją 1.:

- A. Dąbrowska-Iwanicka A, **Romejko-Jarosińska J**, Ostrowska B et al.. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with intensive chemotherapy and rituximab compared to CHOP-15 year experience from a single institution. *J Clin Oncol* 26: 2008 May 20 suppl; abstr 19506, Konferencja American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2008.
- B. **Romejko-Jarosinska J**, Paszkiewicz-Kozik E, Domańska-Czyż K, et al. Pierwotny chłoniak śródpiersia — wyniki leczenia 65 chorych z zastosowaniem intensywnej, naprzemiennej immunochemioterapii w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie, **prezentacja ustna** na Kongresie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego – Wrocław 12.10.2012.
- C. **Romejko-Jarosińska J**, Dąbrowska-Iwanicka A, Paszkiewicz-Kozik E, et al. Treatment of patients with primary mediastinal large B cell lymphoma (PMBCL) with GMALL regimen – Own experience of Maria Skłodowska – Curie. **prezentacja ustna** na Kongresie Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii Łódź 13.09.2019.

Publikacja 2.

Czyż A, **Romejko-Jarosinska J**, Helbig G, Knopinska-Posluszny W, Poplawska L, Piatkowska-Jakubas B, Hawrylecka D, Nasilowska-Adamska B, Dytfeld D, Lojko-Dankowska A, Kopinska A, Boguradzki P, Walewski J, Kyrz-Krzemien S, Hellmann A, Komarnicki M. Autologous stem cell transplantation as consolidation therapy for patients with peripheral T cell lymphoma in first remission: long-term outcome and risk factors analysis. *Ann Hematol.* 2013 Jul;92(7):925-33

Wcześniej w **publikacji 1.** omówiono strategię chemioterapii submieloablacyjnej jako leczenia pierwszej linii chłoniaków agresywnych. W **publikacji 2.** wskazano natomiast na możliwość zastosowania chemioterapii mieloablacyjnej jako konsolidacji leczenia indukcyjnego, jako konsolidacji

linii drugiej, jeśli była ona wdrożona celem uzyskania większej odpowiedzi na leczenie lub jako konsolidacji leczenia ratunkowego, tj. po nawrocie po pierwszej linii leczenia. Przedstawiono to na przykładzie chorych na chłoniaki PTCL. Obejmują one grupę bardzo rzadkich, agresywnych i odmiennych nowotworów wywodzących się z limfocytów Th4 lub Th8. Chłoniaki T komórkowe stanowią 10 do 12% wszystkich chłoniaków NHL u dorosłych. Najczęstszym podtypem jest PTCL-NOS (*NOS- not otherwise*), nieokreślony. Oprócz chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK+ i kilku indolentnych podtypów skórnych, chłoniaki te mają bardzo złe rokowanie, mediana przeżycia wynosi 2-3 lata, a 5 lat przeżywa około 20-30% chorych.

Dotychczas nie ustalono optymalnego leczenia dla tej grupy nowotworów, od kilkudziesięciu lat pacjenci otrzymują chemioterapię CHOP z lub bez etopozydu. Pomimo, że odsetek odpowiedzi na leczenie i całkowitych remisji wynoszą odpowiednio 69% i 44%, mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 16 miesięcy. Konsolidacja pierwszej linii chemioterapią w wysokich dawkach z autologicznym przeszczepem komórek CD34 pozwala na dwukrotne wydłużenie czasu trwania odpowiedzi. Wiadomo obecnie, że allo-SCT stosowany w pierwszej linii nie poprawia istotnie wyników leczenia w porównaniu z chemioterapią mieloablacyjną i auto-SCT u chorych na PTCL. Ze względu na znaczną toksyczność allo-SCT, najczęściej terapia ta jest stosowana po chemioterapii ratunkowej w przypadku niepowodzenia leczenia indukcyjnego. Agresywny przebieg niektórych PTCL powoduje, że część chorych nie ma szansy odnieść korzyści z leczenia mieloablacyjnego. Znajomość czynników ryzyka nawrotu choroby jest istotna dla prawidłowej kwalifikacji chorego do procedury przeszczepowej. Przy dużym prawdopodobieństwie braku skuteczności auto-SCT, chorego nie powinno się narażać na tak toksyczne leczenie. W przypadku tych chorych leczenie mieloablacyjne z auto-SCT nie wydłuża OS i PFS. Chorych powinno się kierować do badań klinicznych z nowymi lekami o innych mechanizmach działania, jeśli istnieją takie możliwości terapii.

Celem retrospektywnego wieloośrodkowego badania przedstawionego w **publikacji 2.** była ocena skuteczności procedury mieloablacyjnej z auto-SCT, wyrażonej jako odsetek 5-letniego OS, jak i 5-letniego PFS u chorych na PTCL, którzy leczeni byli jedną lub dwiema indukcyjnymi liniami leczenia oraz u chorych, u których przeszczep został przeprowadzony jako konsolidacja terapii ratunkowej. Oceniono również dwa wskaźniki rokownicze dla chłoniaka PTCL: IPI - biorący pod uwagę takie czynniki, jak wiek, stopień zaawansowania wg Ann Arbor, stan sprawności wg skali ECOG, aktywność LDH, zajęcie co najmniej dwóch miejsc pozawęzłowych oraz wskaźnik PIT dla chłoniaków PTCL oparty się na takich czynnikach, jak wiek, aktywność LDH, stan sprawności wg skali ECOG i stan zajęcia szpiku.

Przeprowadzono analizę u 65 chorych z rozpoznaniem PTCL. Przed konsolidacją chemioterapią mieloablacyjną z auto-SCT 19 z nich miało jedną linię leczenia, 34 chorych miało 2 linie leczenia jako indukcję, u 12 chorych podano chemioterapię ratunkową a następnie zastosowano procedurę auto-SCT.

Mediana wieku w momencie procedury auto-SCT wyniosła 42 lata. Przed rozpoczęciem procedury auto-SCT u 36 chorych potwierdzono całkowitą remisję (CR), a u 29 chorych częściową remisję (PR-*partial response*). Odsetek 5-letniego OS i 5-letniego PFS dla całej grupy wyniósł odpowiednio 61,5% i 59,4%. Odsetek OS i PFS u pacjentów, którzy mieli co najmniej PR po pierwszym leczeniu był istotnie wyższy w porównaniu do pacjentów z niepowodzeniem pierwszej terapii i wynosił odpowiednio 66% vs 41% ($p=0.05$) i 65,5% vs 33% ($p=0.004$). Istotny niezależny wpływ na OS i PFS miało zajęcie szpiku przy rozpoznaniu chłoniaka oraz niepowodzenie pierwszego leczenia mierzone jako brak CR po leczeniu indukcyjnym. Przeprowadzono ocenę wskaźników rokowniczych stosowanych w chłoniakach agresywnych, nie stwierdzono istotnego wpływu IPI i PIT na wyodrębnienie grupy o niekorzystnym rokowaniu dla procedury auto-SCT. Natomiast uproszczony PIT (2 lub więcej vs 0-1 niekorzystnych czynników) selekcionował grupy o niekorzystnych wynikach auto-SCT (OS: 31,8% vs 70,0%, $p=0.01$ i PFS 32,4% vs 65,4%, $p=0.02$). Kombinacje dwóch niezależnych czynników: zajęcia szpiku przy rozpoznaniu i niepowodzenie terapii indukcyjnej jeszcze bardziej zawęził grupę, która nie odniosła żadnej poprawy po auto-SCT. Obecność dwóch niekorzystnych czynników związana była z 2-letnim OS 25% i 2-letnim PFS 0%.

Abstrakt powiązany z **publikacją 2.**:

Czyż A, Popławska L, **Romejko-Jarosińska J**, Hawrylecka D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas: retrospective multicentre analysis of long-term outcomes and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.*2010; vol. 45, Suppl. 2, s.S254, **prezentacja plakatu** na zjeździe Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Szpiku (EBMT) Wiedeń 2010 P835.

Publikacja 3.

Romejko-Jarosińska J, Paszkiewicz-Kozik E, Szymczyk M, Ostrowska B, Domańska-Czyż K, Świerkowska-Czeneszew M, Popławska L, Machaj E, Walewski J. Wczesna niehematologiczna toksyczność po chemioterapii w wysokich dawkach i autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych u chorych na nowotwory limfoidalne powyżej 60. roku życia. *Acta Haematologica Polonica*, 2012, 43, 2 210-214 (99-103)

Chemioterapia w wysokich dawkach z auto-SCT oferuje potencjalne wyleczenie lub wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych na chłoniaki agresywne w fazie nawrotu lub jako konsolidacja linii pierwszej dla chłoniaków o wysokim ryzyku nawrotu. Warunkiem dobrej odpowiedzi na chemioterapię mieloablacyjną jest podatność na wcześniejsze leczenie i uzyskanie remisji choroby. Wiek i obecność chorób współistniejących stanowi najczęstszą przyczynę dyskwalifikacji z allogenicznego mieloablacyjnego przeszczepu szpiku, chorzy starsi kierowani są do allo-SCT o zredukowanym kondycjonowaniu. Dane o tolerancji chemioterapii mieloablacyjnej i auto-SCT u chorych starszych są wciąż niewystarczające. U większości starszych pacjentów spodziewana jest gorsza tolerancja leczenia i wyższa śmiertelność okołoprzeszczepowa.

W przedstawionym w **publikacji 3.** badaniu wzięło udział 44 chorych w wieku 60-67 lat, u 4 chorych indeks chorób współistniejących wyniósł powyżej 2, 57% chorych otrzymało przed przeszczepem dwie lub więcej linie leczenia. Chorym (n=16) podawano chemioterapię BEAM (*karmustynę, etopozyd, cytarabinę i melfalan*), Melfalan 200 (n=22), inne kondycjonowanie (n=6). U 6 chorych kondycjonowanie poprzedzono napromienianiem całego ciała, Źródłem komórek krwiotwórczych do auto-SCT była przede wszystkim krew obwodowa (94%), a liczba podanych komórek CD34 wahała się od 1,69 do 9,1 x 10⁶/kg z medianą 3,25 x 10⁶/kg. Toksyczność hematologiczna wystąpiła u wszystkich chorych.

Toksyczność niehematologiczna wystąpiła u 84% chorych, najczęściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe, gorączkę w okresie neutropenii, zmiany śluzówkowe. Wstrząs septyczny i zapalenie płuc zdiagnozowano u mniej niż 2% chorych. Obserwowano powikłania kardiologiczne pod postacią zaburzeń rytmu oraz jako ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST (1 chory), po szybkiej interwencji kardiologicznej przebieg był niepowikłany. Toksyczność narządowa stopnia 3. i 4. wystąpiła u 51% chorych, ale w stopniu 4. tylko u 3% chorych. Niehematologiczna toksyczność nie przyczyniła się do zgonu żadnego chorego. Odsetek 2 letniego przeżycia całkowitego wyniósł 68% z plateau po 31 miesiącach 65%. Oceniono, że śmiertelność nie związana z progresją wyniosła 2%.

Wyniki badania prezentowane były w postaci abstraktu na zjeździe EBMT 2012 jako część pracy „*Early non-haematological complications after autologous haematopoietic stem cell transplantation in elderly lymphoma patients. Bone Marrow Transplant 2012 Volume 47, S1:645**”. Porównano w niej toksyczność u chorych starszych i chorych poniżej 60. roku życia, nie stwierdzając różnic między obydwoimi grupami w występowaniu powikłań niehematologicznych.

Abstrakt powiązany z **publikacją 3.**:

***Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Ostrowska O, et al. Early non-haematological complications after autologous haematopoietic stem cell transplantation in elderly lymphoma patients Bone Marrow Transplant 2012 Volume 47, S1:645, prezentacja plakatowa na zjeździe EBMT w Genewie w 2012.**

Publikacja 4.

Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Khvedelidze I, **Romejko-Jarosinska J**, Tanase A, Akhtar S, Ben Othman T, Ma'koseh M, Afanasyev B, Cheikh J, Briones J, Gülbas Z, Hamladji RM, Elverdi T, Blaise D, Martínez C, Alma E, Halaburda K, Sousa AB, Glass B, Robinson S, Montoto S, Sureda A. The outcome of patients with Hodgkin lymphoma and early relapse after autologous stem cell transplant has improved in recent years. *Leukemia*. 2022 Jun;36(6):1646-1653. doi: 10.1038/s41375-022-01563-8. Epub 2022 Apr 12. PMID: 3541465

Wczesny nawrót choroby po auto-SCT u chorych na HL jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. W ostatniej dekadzie do leczenia choroby odpornej i nawrotowej u chorych na HL dołączono immunoterapię obejmującą skoniugowane z aurystatyną przeciwciała monoklonalne anti-CD30 (*BV- brentuksymab*) i przeciwciała przeciwko receptorom programowanej śmierci 1 (*PD-programmed death receptor-1*) – inhibitory punktów kontrolnych (*niwolumab*, *pembrolizumab*). Leki te indukują odpowiedź w pierwszych cyklach u wielu chorych na HL. Dobra odpowiedź na immunoterapię często skłania u tych chorych do rezygnacji z procedury potencjalnie leczącej, jaką jest allo-SCT. W przypadku chorych, u których wystąpił nawrót do 6 miesięcy po auto-SCT immunoterapia indukuje przemijającą odpowiedź i w razie dalszego leczenia dochodzi do progresji choroby, mediana PFS nie przekracza roku. W tej sytuacji nowe aktywne terapie powinny zostać wykorzystane jako leczenie cytoredukcyjne, terapia pomostowa do przeprowadzenia kolejnego przeszczepu.

Ze względu na brak zgodnych dawców i obecność różnych chorób współistniejących, nie u wszystkich chorych można przeprowadzić procedurę allo-SCT. Rozwój nowej metody – przeszczepu haploidentycznego skierowanego do chorych bez dawcy z identycznym antygenami zgodności tkankowej HLA (*human leukocyte antigen*) pozwoliło na poszerzenie grupy, u której wykonano allo-SCT po niepowodzeniu auto-SCT.

Celem publikacji była analiza wyników leczenia chorych z pierwszym nawrotem po auto-SCT w latach 2006-2017 podzielonych na 4 okresy leczenia: 2006 – 2008, 2009 – 2011, 2012 – 2014, 2015 – 2017. Oceniono częstość terapii nowymi lekami (BV, przeciwciał anti PD1) oraz częstość wykonywania drugiej procedury przeszczepowej allo-SCT lub auto-SCT. Badanie zostało przeprowadzone w ramach grupy roboczej chłoniaków EBMT.

Do badania włączono chorych w wieku powyżej 18 lat, z rozpoznaniem klasycznego HL, u których wykonano pierwszą procedurę mieloablacyjną z auto-SCT z powodu oporności lub nawrotu choroby, u których stwierdzono pierwszy nawrót po auto-SCT w latach 2006 - 2017. Zbierane dane obejmowały rozpoznanie, liczbę linii terapii przed przeszczepem i po przeszczepie, rodzaj terapii po auto-SCT, w tym chemioterapię, immunoterapię BV i terapię inhibitorami punktów kontrolnych przeciwko receptorom PD-1, informacje o stanie choroby w momencie przeszczepu, odpowiedzi na przeszczep i dalsze leczenie, dane na temat samego auto-SCT. Punktem końcowym była ocena 4-letniego przeżycia całkowitego chorych po pierwszym nawrocie po auto-SCT, jak również częstość stosowania nowoczesnej immunoterapii w nawrocie po auto-SCT i częstość wykonywania drugich przeszczepów.

Pełne dane uzyskano o 760 chorych z 23 ośrodków w Europie. Mediana wieku chorych w momencie auto-SCT wyniosła 32 lata, w latach 2006 - 2008 i 2009 - 2011 przeszczepiono więcej chorych w stabilnej bądź progresywnej chorobie niż w latach 2012 - 2014 i 2015 - 2017 (47,1 vs. 42,6 vs. 34,9 vs. 34,4%, $p=0.03$), a mniej w CR (18,4 vs. 27,5 vs. 33,6 vs. 34,4%, $p=0.03$). U 22,8% chorych

czas od rozpoznania do pierwszego auto-SCT był krótszy niż 14 miesiące, u 25,4% chorych auto-SCT wykonano po 37 miesiącach. Mediana czasu od auto-SCT do pierwszego nawrotu wyniosła 5,97 miesiąca, $\frac{3}{4}$ chorych nawróciło w ciągu roku, a połowa w ciągu 6 miesięcy od auto-SCT. Nawrót po 12 miesiącach obserwowano u 26,6% chorych. Zaawansowaną chorobę, objawy systemowe, chorobę typu *bulky*, chorobę pozawęzłową stwierdzono odpowiednio u 49,1%, 32,9%, 8,9% i 40,9% chorych przy pierwszym nawrocie. Odsetek całkowitego 4-letniego OS dla 760 pacjentów wyniósł 46%, obserwowana była poprawa 4-letniego OS od 35% w latach 2006-2008 do 42% w latach 2009-2011, 49% w latach 2012-2014 do 61% w latach 2015-2017. Poprawa wyników OS dotyczyła tylko chorych z wczesnym nawrotem do 12 miesięcy ($p=0.01$), bez wpływu na wyniki u chorych z późnym nawrotem ($p=0.4$).

W analizie wieloczynnikowej wykazano, że lata nawrotu choroby 2015-2017, CR w momencie przeszczepu i dłuższy czas do nawrotu po auto-SCT > 6 miesięcy były niezależnymi czynnikami wpływającymi na wydłużenie przeżycia chorych. Czynniki predykcyjnymi dla krótszego przeżycia był starszy wiek, zły stan sprawności wg ECOG w momencie nawrotu, choroba pozawęzłowa, choroba typu *bulky* i objawy systemowe. Wybór leczenia w pierwszym nawrocie uzależniony był od dostępności terapii w danych latach. Chemioterapia w pierwszym nawrocie po przeszczepie była podawana u 48,6% chorych, a jej udział w leczeniu pierwszego nawrotu spadł do 39,8% dopiero w latach 2015-2017. Podobnie udział radioterapii ograniczył się do 2,3% w latach 2015-2017, wcześniej stosowano ją u 6-8% chorych. BV stosowany był głównie w latach 2012-2017 (96% chorych). udział BV w leczeniu pierwszego nawrotu po auto-SCT powoli się zwiększał i w latach 2015-2017 BV otrzymało 36,7% chorych. Odpowiedź na leczenie we wczesnym nawrocie uzyskało 73% chorych, w tym 40% uzyskało CR, dla późniejszych nawrotów BV indukował odpowiedź i CR odpowiednio u 83% i 59% chorych, odsetek 4-letniego OS po stosowaniu BV wyniósł 55%.

W przypadku inhibitorów punktów kontrolnych częściej podawano je w kolejnych nawrotach po auto-SCT niż po pierwszym nawrocie i częściej preparat niwolumabu niż inne przeciwciała anti-PD1 (82,4% vs 16,5%). Odpowiedź na leczenie uzyskało 76% chorych (CR 44%) i odsetek 4-letnich OS wyniósł 48%. Konsolidację drugim SCT otrzymało 43,5% chorych, mediana czasu do przeszczepu wyniosła 8 miesięcy. U 37,3% przeszczep wykonano w całkowitej remisji choroby, u 29,7% w częściowej remisji, a u 33% w chorobie opornej. W 86% przypadków wykonano przeszczep allogeniczny, a u 14% drugi auto-SCT. Obserwowano, że liczba pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu zwiększała się z kolejnymi latami od 40% i 37% w latach 2006-2008 i 2009-2011 do 49% i 51% w latach 2012-2014 i 2015-2017. U chorych, którzy mieli drugi SCT, odsetek 4-letnich OS wyniósł 55%.

Abstrakt powiązany z **publikacją 4.**:

Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Khvedelidze I, Romejko-Jarosinska J, et al A. Evolution of Outcome over Time for Relapsed Hodgkin Lymphoma after Autologous Stem Cell Transplant: Improved Survival for Early Relapse in Recent Years Blood 136 supplement1 ABSTRACT 616 – prezentacja ustna na Kongresie American Society of Hematology (ASH) 2020.

Publikacja 5.

Martínez C, Boumendil A, **Romejko-Jarosinska J**, Anagnostopoulos A, Faber E, Poiré X, Yakoub-Agha I, Akhtar S, Gurman G, Pavone V, Halaburda K, Sousa AB, Ghesquières H, Finel H, Khvedelidze I, Montoto S, Sureda A. Second autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after a previous autograft: a study of the lymphoma working party of the EBMT. *Leuk Lymphoma*. 2020 Dec;61(12):2915-2922. doi:10.1080/10428194.2020.1789624.

Chemioterapia mieloablacyjna z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-SCT) jest standardową procedurą leczniczą dla chorych na chłoniaki agresywne w nawrocie choroby, dla chłoniaka Hodgkin'a, również dla chorych, którzy nie odpowiadają na pierwsze leczenie. Konsolidacja drugiej linii leczenia chemioterapią mieloablacyjną z auto-SCT pozwala na uzyskanie odległego przeżycia bez progresji choroby u 40-60% chorych. Postępowanie u chorego z nawrotem po auto-SCT zależy od wcześniejszych terapii, czasu od przeszczepu do nawrotu po auto-SCT, stanu choroby w momencie przeszczepu i opcji leczenia, do których można go zakwalifikować. Podejście lecznicze u większości chorych z wczesnym nawrotem po procedurze auto-SCT (z chłoniakiem Hodgkin'a, chłoniakiem z obwodowych limfocytów T) polega na dążeniu do uzyskania remisji oraz przeprowadzenia procedury allo-SCT. Wprowadzenie nowych leków takich, jak BV i przeciwciał anti-PD1 poprawiło wyniki leczenia u chorych na chłoniaka Hodgkin'a w fazie oporności i nawrotu. Mimo dużej ich aktywności w indukowaniu odpowiedzi, nieznana jest ich zdolność do wyleczenia chorych, obecnie jedynie procedura allogenicznego przeszczepienia jest znaną potencjalnie leczącą terapią. Dla chorych, których nie można zakwalifikować do procedury allo-SCT z powodu braku dawcy, braku zgody, innych przyczyn lub u chorych z późnym nawrotem po pierwszym auto-SCT opcją konsolidacji leczenia może być drugi auto-SCT. **Publikacja 5.** poświęcona jest wynikom leczenia mieloablacyjnego drugiego auto-SCT.

W badaniu uczestniczyło 56 chorych, u których stwierdzono nawrót chłoniaka Hodgkin'a po auto-SCT w latach 2004 – 2014 i przeprowadzono kolejną procedurę auto-SCT niezależnie od linii terapii pomiędzy przeszczepami. Skuteczność leczenia wyrażona została jako odsetek 4-letniego OS i PFS, oceniono bezpieczeństwo i tolerancję samej procedury przeszczepowej.

Porównując dane z **publikacji 5.** z danymi z **publikacji 4.** o stanie choroby przy pierwszym auto-SCT u chorych, u których wystąpił nawrót po 1 auto-SCT, w **publikacji 5.** więcej chorych było w

całkowitej (39%) i częściowej remisji (34%), a tylko u 17% stwierdzano chorobę oporną lub o nieznany statusie niż u chorych z **publikacji 4**. (odpowiednio: CR 28,9%, PR 31,4%, choroba oporna 39,7%). Wszyscy chorzy mieli wiele linii terapii zarówno przed przeszczepem pierwszym, jak i drugim. Liczba linii leczenia przed pierwszym auto-SCT wyniosła od 1 do 5 z medianą 2, choć 75% chorych dostało 3 lub mniej linii terapii. Mediana czasu od rozpoznania do auto-SCT 1 wyniosła 17 miesięcy. Żaden chory nie otrzymał brentuksymabu przed auto-SCT. Najczęściej stosowano chemioterapię BEAM (75%). Mediana czasu od auto-SCT 1 do nawrotu choroby wyniosła 14 miesięcy. Między dwoma przeszczepami chorzy otrzymali od 1 do 10 linii terapii (mediana 4 linii terapii). Mediana czasu między przeszczepami wyniosła 39 miesięcy (zakres 5-160 miesięcy). Stan choroby przy drugim przeszczepie był odpowiednio CR 36%, PR 33%, choroba stabilna 17%. Jako kondycjonowanie u 48% powtórzono chemioterapię mieloablacyjną BEAM, a u 52% inne programy mieloablacyjne.

CR i PR uzyskało odpowiednio 52% i 12% chorych. Nie stwierdzono istotnych odchyleń w odnowie neutrofili i płytek po drugim auto-SCT, mediany odnowy wyniosły odpowiednio 11 (zakres 9-12) dni i 12 (zakres: 10-15) dni. Jedynie u 1 pacjenta nie obserwowano wszczęcia komórek CD34, chory zmarł w 40 dobie po przeszczepie. U 2 chorych stwierdzono drugi nowotwór: AML 64 miesięcy po drugim auto-SCT, zespół mielodysplastyczny 10 miesięcy po 2 auto-SCT. Główną przyczyną zgonu chorych była progresja choroby (n=21, 75%), zgony nie związane z nawrotem w ciągu 4 lat wyniosły 7%. Całkowity odsetek 4-letnich OS i 4-letnich PFS wyniósł odpowiednio 62% i 28%. Chemiowrażliwość i nawrót po pierwszym auto-SCT powyżej 12 miesięcy wiązały się z dłuższym OS i PFS. U chorych z wczesnym nawrotem odsetek 4-letnich OS i PFS wynosił odpowiednio 35% i 19%, natomiast dla chorych z późnym powyżej 12 miesięcy nawrotem odsetek 4-letnich OS i PFS wynosił odpowiednio 76% i 35%. Stan choroby i chemiowrażliwość były silnym predyktorem odpowiedzi, dla chorych w CR/PR odsetek 4-letnich OS i PFS wyniósł odpowiednio 72% i 29% w porównaniu do chorych z oporną postacią: odsetek 4-letnich OS i PFS wynosił odpowiednio 35% i 12%.

Abstrakty powiązane z **publikacją 5**:

- A. Martínez C, Boumendil A, **Romejko-Jarosinska J**, et al **Second Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Relapsed or Refractory (R/R) Hodgkin Lymphoma (HL) after a Previous Autograft: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation**. - **prezentacja ustna 11 International Symposium for Hodgkin Lymphoma (ISHL), Kolonia 2018**
- B. Martínez C, Boumendil A, **Romejko-Jarosinska J**, et al **Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma after a Previous Autograft: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation Blood Blood 2018 132:3429 – prezentacja plakatu, konferencja ASH, Orlando 2018**

Publikacja 6.

Czyż A, **Romejko-Jarosinska J**, Knopinska-Posluszny W, Nowicki A, Lojko-Dankowska A, Gil L, Dytfeld D, Walewski J, Hellmann A, Komarnicki M. Treatment strategy based on gemcitabine-containing salvage chemotherapy used with intent to proceed to second stem cell transplant for patients with Hodgkin lymphoma relapsing after a prior autologous transplant. *Leuk Lymphoma*. 2012 Oct 29. *Leuk Lymphoma*. 2013 May;54(5):973-8

Chemoterapia mieloablacyjna z auto-SCT pozostaje standardem leczenia u chorych na nawrotowe chłoniaki agresywne. U wszystkich chorych staramy się uzyskać remisję metaboliczną przed chemioterapią mieloablacyjną i przeszczepem, ponieważ stan choroby w momencie przeszczepu determinuje wyniki leczenia mieloablacyjnego. Odległe przeżycie bez nawrotu/progresji choroby uzyskuje około 50% chorych na chłoniaka Hodgkin'a. W przypadkach zwiększonego ryzyka nawrotu jako leczenie podtrzymujące po auto-SCT podawany jest brentuximab vendotin. Pomimo profilaktycznego stosowania tego leku, u 30-40% chorych stwierdza się nawrót lub progresję, rokowanie u tych chorych jest złe, mediana przeżycia wynosi 10-26 miesięcy. Dalsze leczenie jest zależne od czasu do nawrotu od auto-SCT, wieku, chorób współistniejących, stosowanych wcześniej terapii. Tylko u około 60% chorych podejmowana jest decyzja, aby kierować ich do ponownego przeszczepu (auto- lub allo-SCT).

Do obecnie dostępnych opcji leczenia pomostowego do kolejnego przeszczepu należą immunoterapia obejmująca brentuximab i niwolumab, chemoterapia i bardzo rzadko stosowana radioterapia. Wybór terapii determinowany jest wcześniejszym leczeniem. W przypadku chemioterapii gemcytabina, analog nukleozydu – arabinozydu cytozyny wykazuje aktywność w agresywnych, opornych i nawrotowych chłoniakach. Ze względu na względnie niską toksyczność jest dobrze tolerowanym lekiem u ciężko przeleczonych chorych. Programy zawierające gemcytabinę mogą stanowić dobrą opcję jako leczenie pomostowe u chorych, u których nie można wykorzystać innych metod leczenia np. przeciwciał anti-PD1.

W trójośrodkowym badaniu uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkin'a, u których stwierdzono nawrót po auto-SCT. U chorych zastosowano gemcytabinę z winorelbina lub gemcytabinę z cisplatyną i sterydami jako leczenie cytoredukcyjne z intencją przeprowadzenia kolejnej procedury auto-SCT lub allo-SCT. W przypadku chorych z nawrotem krótszym niż 12 miesięcy po pierwszym przeszczepie wyborem był allo-SCT, pozostałych chorych z nawrotem po 12 miesiącach kwalifikowano do auto-SCT. Celem badania była ocena skuteczności i toksyczności programów zawierających gemcytabinę. Do badania włączono 37 chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 kursy gemcytabiny z winorelbina (n=21) lub gemcytabiny z cisplatyną (n=16), 4 chorych przeszło wcześniej 2 procedury mieloablacyjne.

Należy podkreślić, że większość chorych otrzymała co najmniej 3 linie leczenia, a u 8 chorych stwierdzono oporność na takie programy jak ICE, ESHAP czy IVE. Liczba kursów, które podano wynosiła od 1 do 6 z medianą 3 cykle. Tylko 1 pacjent otrzymał 1 kurs, ale ze względu na gwałtowną progresję, nie zdecydowano kontynuować tego leczenia. Rytm leczenia został zachowany w 71% (89/124) cykli, pozostałe cykle były przesunięte w czasie lub nastąpiła redukcja dawki z powodu neutropenii, małopłytkowości lub infekcji. Neutropenia 4 stopnia, małopłytkowość 4 stopnia, infekcja 4 stopnia wystąpiły odpowiednio u 19%, 15% i 11% chorych, nie stwierdzono pozahematologicznych działań niepożądanych stopnia 3-4.

Odpowiedź na leczenie uzyskało 68% chorych, w tym 22% chorych uzyskało całkowitą remisję potwierdzoną w badaniach pozytronowej emisyjnej tomografii (PET-TK). Dodatkowo u 6 (16%) chorych stwierdzono stabilizację choroby. U chorych z nawrotem powyżej 6 miesięcy obserwowano częściej odpowiedź na leczenie. Dwudziestu chorych skierowano do auto-SCT (n=5) lub allo-SCT (n=15). Oszacowany odsetek 2-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 36% z medianą 17 miesięcy, a odsetek 2-letniego PFS wyniósł 25% z medianą 8 miesięcy. Liczba wcześniejszych terapii nie miała istotnego znaczenia dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Dla pacjentów, którzy mieli nawrót choroby po 6 miesiącach od pierwszego auto-SCT mediana przeżycia całkowitego wyniosła 34 miesiące, a u chorych z nawrotem do 6 miesięcy wyniosła 7 miesięcy ($p=0,003$). W analizie wieloczynnikowej PFS od auto-SCT krótszy niż 6 miesięcy i odpowiedź na leczenie mniejsza niż częściowa remisja, były niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami dla całkowitego przeżycia. Pacjenci, u których udało się przeprowadzić procedurę przeszczepową mieli dłuższy 2-letni PFS niż chorzy, u których z różnych przyczyn nie udało się jej przeprowadzić (46% vs 10%, $p=0,003$).

WNIOSKI WYNIKAJĄCE Z OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

1. Zintensyfikowana submieloablacyjna chemioterapia GMALL/B-ALL/NHL2002 indukowała długotrwałą remisję choroby u 94% młodych chorych z agresywnym PMBCL przy niskim 2,4% ryzyku wystąpienia drugiego nowotworu. Obserwowano znaczną toksyczność hematologiczną, ale miała ona charakter odwracalny. Śmiertelność nie związana z nawrotem wystąpiła u mniej niż 1% chorych. Relatywnie niska dawka kumulacyjna doksorubicyny mogła mieć znaczenie w redukcji późnej kardiotoksyczności. Profilaktyka dożylna wysokimi dawkami metotreksatu zapobiegła późnym nawrotom w ośrodkowym układzie nerwowym. Ze względu na mały odsetek niepowodzeń (6%) niemożliwe było wyodrębnienie czynników klinicznych, które by wyselekcjonowały grupę o złym rokowaniu.
2. Konsolidacja auto-SCT po leczeniu pozwoliła na wydłużenie przeżycia bez progresji choroby u prawie 60% chorych z chłoniakiem z obwodowych limfocytów T, to jest u dwukrotnie więcej chorych niż po zwykłej konwencjonalnej chemioterapii. Odsetek 5-letnich przeżyć w grupie chorych,

którzy uzyskują przed przeszczepem co najmniej częściową remisję jest większy niż u chorych ze stabilizacją choroby. Zajęcie szpiku przy rozpoznaniu i niepowodzenie pierwszej linii wpływają niekorzystnie zarówno na przeżycie całkowite, jak i przeżycie bez progresji choroby. Uproszczony wskaźnik PIT może wyselekcjonować grupę chorych, która odnosi korzyść z leczenia mieloablacyjnego.

3. Chemioterapia mieloablacyjna z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych szpiku wydaje się być bezpieczną procedurą dla chorych powyżej 60. roku życia. Odpowiednia kwalifikacja i wykluczenie ciężkich chorób współistniejących poprawiła bezpieczeństwo procedury u chorych starszych. Korzyść z takiego leczenia uzyskuje ponad 60% chorych.
4. Ponad 2/3 chorych na chłoniaka Hodgkin'a, u których stwierdzono nawrót po auto-SCT, było poddane procedurze przeszczepowej w aktywnej chorobie. Częściej obserwowane były wczesne nawroty do 12 miesięcy niż późne nawroty powyżej roku od przeszczepu. Wyniki leczenia chorych na chłoniaka Hodgkin'a z wczesnym nawrotem choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych poprawiły się w ciągu ostatniej dekady. Poprawa wyników związana była częściowo z włączeniem nowych terapii dla chłoniaka Hodgkin'a, jak i przeprowadzeniem drugiej procedury przeszczepowej. Nie potwierdzono, by chorzy z nawrotem powyżej 12 miesięcy uzyskali istotne wydłużenie przeżycia całkowitego. Niezależnie, stan całkowitej remisji w momencie procedury auto-SCT, jak i późny nawrót były czynnikami korzystnymi dla długotrwałego przeżycia po auto-SCT.
5. Drugi auto-SCT jest procedurą bezpieczną, i śmiertelność nie związana z nawrotem jest niska. Nawroty choroby po drugim auto-SCT dotyczą chorych z wczesnym nawrotem po pierwszym auto-SCT. Stan choroby w momencie drugiego przeszczepu oraz chemiowrażliwość były silnym predyktorem wyników leczenia. Drugi auto-SCT jest dobrą opcją dla chorych, którzy mają późny nawrót, bardzo dobrą odpowiedź na chemioterapię, a nie mogą być zakwalifikowani do allo-SCT.
6. Gemcytabina jest aktywnym lekiem u chorych na chłoniaka Hodgkin'a, którzy otrzymali wiele linii leczenia, w tym chemioterapię mieloablacyjną z auto-SCT. Lek ten powinien być wykorzystany do leczenia cytoredukcyjnego i pomostowego przed bardziej skutecznymi terapiami jak procedura alogenicznego lub autologicznego przeszczepu.

WYKORZYSTANIE WNIOSKÓW W PRAKTYCE

1. Pacjenci z rozpoznaniem PMBCL postawionym na podstawie badania histopatologicznego powinni mieć dodatkowo pobierany materiał do badań molekularnych i genetycznych, aby móc w przyszłości określić zaburzenia genetyczne i inne czynniki predysponujące do wytwarzania oporności na dostępne terapie pierwszej linii. Zintensyfikowana submeloablacyjna chemioterapia GMALL/B-

LL/NHL2002 jest dobrą opcją dla chorych na chłoniaki PMBCL z wysokim IPI 3-5, zaawansowaną chorobą i wysokim ryzykiem kardiotoksyczności.

2. Chorzy na chłoniaka z obwodowych limfocytów T, którzy uzyskują co najmniej PR powinni być kwalifikowani do auto-SCT, ponieważ nie ma w chwili obecnej nowych aktywnych leków włączonych do terapii pierwszej linii, a zastosowanie samej terapii konwencjonalnej jest dwukrotnie mniej skuteczne. Jedyną grupą, która nie powinna być kwalifikowana do auto-SCT są pacjenci z zajęciem szpiku przed leczeniem i niepowodzeniem terapii indukcyjnej. Tacy chorzy powinni być kierowani do dostępnych badań klinicznych z nowymi lekami, ew. do procedury allo-SCT. Pacjenci z dwoma niekorzystnymi czynnikami wg PIT mają mniejszą korzyść z auto-SCT. Wobec najnowszych danych, że allo-SCT po linii pierwszej nie poprawia przeżycia tych chorych oraz wobec tego, że żaden z nowych leków nie został wprowadzony do standardowego leczenia pierwszej linii, u części chorych z niekorzystnymi czynnikami PIT można rozważyć procedurę auto-SCT w pierwszej linii, jeśli tylko choroba nie jest całkowicie oporna na stosowane w indukcji cytostatyki. Wskazane są dalsze badania nad optymalizacją leczenia u chorych z tym rozpoznaniem.
3. Pacjenci powyżej 60-65 roku życia nie powinni być wykluczani z procedury auto-SCT, jeżeli są do niej wskazani. Odpowiednia kwalifikacja, ocena chorób współistniejących, dobre przygotowanie autotransplantacji w zakresie profilaktyki pozwala na bezpieczne przeprowadzenie procedury u chorych starszych.
4. Powinniśmy dążyć do tego, aby pacjenci chorzy na chłoniaka Hodgkin'a kwalifikowani byli do procedury przeszczepowej w całkowitej remisji, nawet jeśli będzie to związane z większą liczbą linii terapii przed przeszczepem. Jeśli dochodzi do wczesnego nawrotu choroby należy dołączyć terapie, które będą stanowić pomost do allo-SCT. Nie należy rezygnować z kwalifikacji do drugiego przeszczepu jedynie ze względu na dobrą odpowiedź na leczenie. W przypadku pacjentów z wczesnym nawrotem po auto-SCT nowe leki dają odpowiedź czasową i często dochodzi do progresji choroby. W przypadku chorych, u których nawrót wystąpił po 12 miesiącach powinno się również konsolidować leczenie drugim auto-SCT lub allo-SCT.
5. U chorych z pierwszym późnym nawrotem choroby powyżej 12 miesięcy po auto-SCT, u których wyindukowano leczeniem kolejną całkowitą remisję i którzy mają przeciwwskazania do procedury allo-SCT, drugi auto-SCT stanowi dobrą i bezpieczną opcję konsolidacji leczenia.
6. W dobie stosowania immunoterapii takiej, jak brentuksymab czy przeciwciała anti-PD1, wydaje się, że sama chemioterapia jest niewystarczającym leczeniem dla chorych na chłoniaka Hodgkin'a, którzy mają nawrót po auto-SCT. Jednak wyczerpanie liczby kursów brentuksymabu, powikłania neurologiczne, które mogą wystąpić po jego stosowaniu, mała dostępność przeciwciał anti-PD1 lub brak odpowiedzi na nie tworzą miejsce dla stosowania programów z gemcytabiną. Ponadto można

próbować łączyć przeciwciała monoklonalne z gemcytabiną celem uzyskania lepszej odpowiedzi na leczenie.

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

5.1. Dane bibliometryczne – stan na dzień 12.10.2022

Autor lub współautor artykułów naukowych opublikowanych w indeksowanych czasopismach o łącznej punktacji **IF 128,866, MNiSW 2458**

Oryginalne publikacje pełnotekstowe: **IF 128,866, MNiSW 2253 (n=37)**

Prace pogładowe: 3

Rozdziały w podręcznikach krajowych: 6

Opublikowane wystąpienia ze zjazdów krajowych: 48

Opublikowane wystąpienia ze zjazdów zagranicznych: 89

LICZBA CYTOWAŃ na dzień 12.10.2022

Web of Science: 323 (bez autocytowań 316)

Scopus: 388 (bez autocytowań 385)

INDEKS HIRSCHA na dzień 12.10.2022

Web of Science: 7

Scopus: 9

(szczegółowe dane bibliometryczne w załączniku 7)

5.2. Inne wybrane obszary badań naukowych

5.2.1. Badania epidemiologiczne

(przed doktoratem)

Działalność naukową rozpoczęłam w Klinice Chemioterapii Instytutu Onkologii w Warszawie w latach 90. XX wieku współpracując z Zakładem Epidemiologii Nowotworów Instytutu Onkologii w Warszawie. Efektem współpracy z doktorem Witoldem Chmielarczykiem i profesorem Magdaleną Bielską-Lasotą były dwie publikacje pełnotekstowe:

1. W. Chmielarczyk, **J. Romejko-Jarosińska**, Z. Wronkowski, M. Romejko. *Trendy zachorowalności na raka płuca w Warszawie i wybranych terenach wiejskich w latach 1975-1988. Nowotwory 1996, 46: 261-269.*
2. W. Chmielarczyk, **J. Romejko-Jarosińska**, M. Zwierko, Z. Wronkowski. *A comparison of five-year relative survival of ovarian cancer patients in Warsaw over the years 1983-1984 and 1993-1994. Preliminary report. Nowotwory 2001, Vol. 51 No 5, 4 91-493.*

oraz dwie prace, które prezentowałam w Lyonie na konferencji ESMO w 1992 roku:

1. W. Lasota, M. Bielska-Lasota, **J. Romejko**, Z. Wronkowski. *Lung cancer incidence, mortality and survival rates in Warsaw-city and Warsaw rural areas (WRA), Poland in 1963-1989. Annals of Oncology 1992, Vol.3 Supplement 5 November, 238.*
2. M. Bielska -Lasota, Z. Wronkowski, **J. Romejko**. *The trends in incidence, mortality and 5 years survival rates of leading cancers in Warsaw-city and Warsaw rural areas (WRA), Poland. Annals of Oncology 1992 Vol.3 Supplement 5 November, 247.*

Dalszą działalność naukową w zakresie nowotworów układu chłonnego rozwijałam pod kierownictwem profesora Jana Walewskiego w Klinice Chemioterapii Instytutu Onkologii w Warszawie, a następnie Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii w Warszawie. Głównym obszarem moich zainteresowań było leczenie chłoniaków agresywnych, w tym chłoniaków o lokalizacji pozawęzłowej, oraz poszukiwanie czynników predykcyjnych dla nawrotu choroby.

Znaczną część działalności naukowej prowadziłam w obszarze transplantacji komórek macierzystych szpiku i krwi obwodowej (infekcje, skuteczność leczenia) i mobilizacji komórek krwiotwórczych, w ostatnim czasie moją uwagę skupiły chłoniaki z komórek B o wysokiej złośliwości (HGBL-high grade B cell lymphoma).

5.2.2. Leczenie chłoniaków agresywnych

a. Chłoniaki skrajnie agresywne

(przed doktoratem)

Pierwsze badania w zakresie leczenia nowotworów układu chłonnego prowadziłam w obszarze chłoniaka limfoblastycznego z komórek T (T-LBL) we współpracy z zespołem naszej Kliniki. Opracowane dane leczenia niemieckim protokołem GMALL 04/89 dla ostrych białaczek limfoblastycznych (*ALL – acute lymphoblastic leukemia*) przedstawione zostały jako prezentacja plakatu na międzynarodowym zjeździe ASCO w Atlancie w 1999 r. Wykazaliśmy skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie i długotrwałe przeżycie całkowite u ponad połowy chorych (*Walewski J. et al. J Clin Oncol 1999 Vol.18, 151*). Kolejna praca powstała we współpracy z Niemiecką Grupą do leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych-GMALL. Badaliśmy skuteczność dwóch protokołów GMALL04/89 i GMALL05/93 u chorych z T-LBL. Wykazaliśmy, że niezależnie od protokołu leczenia ponad 90% chorych uzyskało CR, ale 1/3 z nich miała nawrót w ciągu 12 miesięcy, głównie w

śródpiersiu. Wskazaliśmy na konieczność poprawy protokołu dla T-LBL poprzez zwiększenie dawki radioterapii na śródpierście, intensyfikację dawek chemioterapii. Innym wnioskiem było to, że kolejne badania powinny skupić się na czynnikach prognostycznych i ocenie choroby resztkowej (*Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, Faak T, Kneba M, Reutzel R, Romejko-Jarosińska J, Zwoliński J, Walewski J. Outcome of adults patients with T lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002; Vol 99, No12, 4379*).

Pod koniec lat 90. ubiegłego wieku rozpoczęłam współpracę z Brytyjską Grupą Badawczą Chłoniaków - BNLI (*British National Lymphoma Investigation*) w leczeniu chorych na chłoniaka Burkitta. Uczestniczyłam w badaniu LY06, LY10, a doświadczenia naszej Kliniki i wyniki leczenia zostały przedstawione na konferencji ASH (*American Society of Hematology*) w 2001 i konferencji ESMO (*European Society of Clinical Oncology*) 2002. Wykazaliśmy znaczną poprawę odpowiedzi i przeżycia po leczeniu programem CODOX-M/IVAC w porównaniu do programów CHOP/MEVA (*Walewski J, Blood 2001, 98: 4740*).

(po doktoracie)

Kolejne prace w zakresie chłoniaków skrajnie agresywnych powstały we współpracy z Zakładem Cytometrii Zakładu Diagnostyki Patologicznej i Laboratoryjnej. Analizowaliśmy rolę badania cytometrycznego w określeniu fenotypu T-LBL, jeśli w obrazie choroby nie ma zajęcia szpiku i krwi obwodowej. Stwierdziliśmy, że biopsja cienkoigłowa w połączeniu z cytometrią przepływową jest wiarygodną metodą określenia fenotypu T-LBL. Ekspresja antygenu CD2 i obecność więcej niż 3 antygenów związanych z linią T, stan sprawności <1 i aktywność LDH w granicach normy należą do czynników predykcyjnych dobrego rokowania (*Ostrowska B, Rymkiewicz G, Romejko-Jarosinska J, et al. Fine Needle Aspiration Biopsy with Flow Cytometry Is a Reliable Method for Defining Immunophenotype of Prognostic Value in T Lymphoblastic Lymphoma.. Blood 2009 Nov 20, Vol. 114, No 22. Abstr. 3928*).

W naszych badaniach rozważaliśmy też czynniki prognostyczne dla T-LBL leczonych protokołami GMALL 05/93 i GMALL 01/2004, w szczególności obecność receptora CD2 i wczesnych postaci T-LBL. Nasza analiza wykazała, że wiek >35 lat i brak receptora CD2 (CD2-) wpływają niekorzystnie na przeżycie. Dodatkowo pacjenci w wieku >35 lat gorzej odpowiadają na leczenie. Podtyp wczesny bez receptora CD2 podwyższa ryzyko niepowodzenia leczenia, natomiast podtyp wczesny z obecnością receptora CD2 nie ma wpływu na przeżycie (*Ostrowska B, Rymkiewicz G, Chechlińska M, et al. Prognostic Value of the immunological Subtypes of Adolescent and Adult T-cell Lymphoblastic Lymphoma; an Ultra-High Pro-T/CD2(-) Subtype Cancers (Basel). 2021 Apr 15;13(8):1911*).

W kolejnej pracy analizowaliśmy cechy immunofenotypowe i kliniczne chłoniaków przypominających morfologią chłoniak Burkitta, ale *MYC* negatywnych i charakteryzujących się utratą

ramienia q chromosomu 11. Wykazaliśmy podobieństwa i różnice między chłoniakiem Burkitto-podobnym 11q- MYC negative i chłoniakiem Burkitta. Zastosowanie cytometrii przepływowej pozwoliło na prawidłowe różnicowanie między tymi dwoma nowotworami i wyjaśniało różnice w odmiennych ścieżkach powstania tych dwóch nowotworów (Rymkiewicz G, Grygalewicz B, Chechlinska M, Blachnio K, Bystydziński Z, **Romejko-Jarosinska J**, et al. *A comprehensive flow-cytometry-based immunophenotypic characterization of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration. Mod Pathol.* 2018 May;31(5):732-743).

b. Chłoniak o wysokiej złośliwości z komórek B

(po doktoracie)

W 2016 r. WHO opublikowało kolejną 4. edycję klasyfikacji nowotworów wywodzących się z układu krwiotwórczego oraz limfoidalnego. Wyodrębniono w niej chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości, z obecnością rearanżacji (HGBL-R) MYC (8q24) i BCL2 (18q21) lub/i BCL6 (3q27), określanego wcześniej jako DLBCL double lub triple hit. W związku z tym, współpracując z Zakładem Cytometrii i Zakładem Cytogenetyki, rozpoczęłam badania nad częstością występowania i cechami tego nowotworu w populacji chorych leczonych w naszej Klinice. Skupiliśmy się też wraz z zespołem na charakterystyce patologicznej, cytogenetycznej i klinicznej chorych z rozpoznaniem agresywnego chłoniaka z komórek B o wysokim ryzyku nawrotu, w tym HGBL-R, u których w pierwszej linii leczenia zastosowano program DA-EPOCH-R (*rytuksymab, cyklofosfamid, dostosowane dawki etopozydu, adriamycyny, winkrystyny*). Stwierdziliśmy różne pochodzenie limfocytów nowotworowych, różną ekspresję białek MYC, BCL2 i BCL6 w komórkach chłoniaka, określiliśmy częstość translokacji i amplifikacji genów MYC, BCL2 i BCL6, delecji 17p, białka TP53 (Rymkiewicz G, **Romejko-Jarosinska J**, Blachnio K, et al. *DA-EPOCH-R is an effective regimen in High Grade B-Cell Lymphoma Defined By Cell-of-Origin, Karyotype and BCL2/MYC/BCL6 Status and Expression Blood* 2016;128: 1754).

W kolejnym badaniu przeprowadzona została ocena aktywności programu DA-EPOCH-R w indukcji leczenia chłoniaków z komórek B o wysokim ryzyku nawrotu, w tym HGBL-R. Część chorych po zakończeniu leczenia poddano procedurze przeszczepowej. Potwierdzona została aktywność schematu u chorych o złym rokowaniu. Ponad połowa chorych przeżyła rok bez progresji choroby. Nie wykryto istotnych czynników rokowniczych dla przeżycia. Procedura przeszczepowa wydłużała jedynie całkowite przeżycie, bez wpływu na czas do progresji (**Romejko-Jarosinska J**, Rymkiewicz G, Paszkiewicz-Kozik E, et al. *R- DAEPOCH as a first line treatment for high grade B cell lymphoma and diffuse large B cell lymphoma with unfavorable features. Hematological Oncology*, 2017;35, Suppl S2, S335-336).

W naszych badaniach oceniona była wartość procedury mieloablacyjnej w pierwszej całkowitej remisji u chorych DLBCL/HGBL z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Stwierdziliśmy wówczas, że brak CR po leczeniu indukcyjnym, indukcja programem R-CHOP, rozpoznanie DE-DLBCL zwiększały

ryzyko zgonu, dodatkowo rozpoznanie DE-DLBCL zwiększało ryzyko progresji choroby (**Romejko-Jarosinska J, Domanska-Czyz K, Rymkiewicz G, et al. Outcome of autologous hematopoietic cell transplantation in high-risk lymphoma patients in first complete remission. Bone Marrow Transplantation 2018, 53 Suppl 1:625**).

Osobno przeprowadzona została analiza procedury mieloablacyjnej dla samego rozpoznania HGBL. Potwierdziliśmy, że brak CR przed przeszczepem i leczenie indukcyjne programem R-CHOP wpływały niekorzystnie na przeżycie chorych (**Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Mroz-Zycinska E et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation For High Grade B-Cell Lymphoma with Myc And Bcl2 and/ or BCL6 Rearrangements. A Single Institution Experience Bone Marrow Transplantation (2021) 56:184**).

Innym zagadnieniem dotyczącym HGBL było porównanie wyników indukcyjnego leczenia HGBL-R, HGBL-NOS i DLBCL. Analizowaliśmy 591 chorych z chłoniakami agresywnymi z komórek B w latach 2005-2016, rozpoznaliśmy 16 przypadków HGBL-R (3%), 26 – HGBL-NOS (4%) i 565 – DLBCL (93%). Nie stwierdziliśmy istotnych różnic co do odpowiedzi na pierwsze leczenie. Natomiast istotne różnice były w przeżyciu całkowitym i PFS między grupą DLBCL a HGBL-R i HGBL-NOS. Zarówno rozpoznanie HGBL-R i HGBL-NOS zwiększało 2-krotnie ryzyko progresji i ryzyko zgonu z powodu choroby w porównaniu do rozpoznania DLBCL (**Romejko-Jarosinska J, Rymkiewicz G, Domanska-Czyz K, et al. The outcome of high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements or NOS compared to DLBCL patients from a single institution. Journal of Clinical Oncology, Vol 35: 15: 7560**).

Przeprowadziliśmy analizę szczególnej postaci HGBL-R (10% chorych) zawierających rearanżacje *MYC/BCL6*. Badaliśmy cechy patologiczne, genetyczne i kliniczne. Zidentyfikowaliśmy 18 chorych HGBL-R z rearanżacją *BCL6* i 4 chorych z rearanżacją *MYC* i amplifikacją genu *BCL6*. Ekspresję białka MYC stwierdzono u 31% chorych. Pacjenci byli leczeni różnymi programami, ale tylko 36% uzyskało CR. Zarówno wiek, jak rodzaj indukcyjnego leczenia nie miały wpływu na przeżycie chorych. Mediany OS i PFS wyniosły odpowiednio 9 i 3,5 miesiąca. Uznaliśmy że wskazane są dalsze badania nad optymalizacją leczenia w tej grupie. (**Romejko-Jarosinska J, Rymkiewicz G, Grygalewicz B, Mroz-Zycinska E, Walewski J. High grade B cell lymphoma with MYC and BCL6 rearrangements-clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. Acta Hematologica Polonica 2022 – prezentacja plakatu na PTHiT, Bydgoszcz 2022**).

c. Chłoniak rozlany z dużych komórek B

(po doktoracie)

Moje zainteresowania naukowe w chłoniaku DLBCL ogniskują się przede wszystkim na problemie niewystarczającej skuteczności terapii indukcyjnej, czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie, skuteczności terapii chłoniaków opornych i nawrotowych. Moją szczególną uwagę skupiam na rzadkich podtypach chłoniaka DLBCL takich, jak chłoniak typu kończynowego, chłoniak

plazmablastyczny, chłoniak ośrodkowego układu nerwowego, jak i na lokalizacjach pozawęzłowych takich, jak zajęcie piersi, jądra, przewodu pokarmowego. Swoje zainteresowania rozwijam zarówno w Klinice, jak i w ramach współpracy z Polską Grupą Badawczą Chłoniaków (PLRG - *Polish Lymphoma Research Group*), gdzie jestem pomysłodawcą niektórych projektów oraz w ramach badań klinicznych.

W erze przed rytuksymabem, kiedy efektywność terapii indukcyjnej wynosiła 30-40%, skupiałam się na dwóch programach DHAP i ESHAP dla chłoniaków opornych i nawrotowych. Obecnie skuteczność terapii jest dwukrotnie wyższa, ale nadal pozostaje grupa 30-40% chorych, dla których leczenie pierwszej linii jest niewystarczające. Uczestniczyłam w badaniu PLRG8, w którym badaliśmy skuteczność programu O-IVAC (ofatumumab, ifosfamid, etopozyd i arabinozyd cytozyny) u ciężko przeleczonych chorych. Wykazaliśmy jego aktywność u ponad połowy chorych. Wiek, stan sprawności i liczba uprzednich linii leczenia były niezależnymi predyktorami dla przeżycia (*Paszkiewicz-Kozik E, Michalski W, Taszner M, Mordak-Domagala M, Romejko-Jarosińska J, et al. Ofatumumab with iphosphamide, etoposide and cytarabine for patients with transplantation-ineligible relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2022 Jul;198(1):73-81*).

Kolejne badanie dotyczyło roli Piksantronu w połączeniu z etopozydem, bendamustyną i rytuksymabem (PREBEN) w leczeniu nawrotowych chłoniaków DLBCL. Wykazaliśmy aktywność programu PREBEN u prawie 70% chorych z chłoniakiem opornym i nawrotowym, dobrą tolerancję i jego wykorzystanie jako terapii pomostowej do zastosowania skuteczniejszych terapii (*Długosz-Danecka M, et al. Pixantrone, etoposide, bendamustine, rituximab (P[R]EBEN) as an effective salvage regimen for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma-Polish Lymphoma Research Group real-life analysis. Pharmacol Rep. 2019 Jun;71(3):473-477*).

W ramach badań nad przyczynami nieskuteczności pierwszej linii leczenia w DLBCL analizowaliśmy niekorzystne czynniki rokownicze dla przeżycia całkowitego i progresji choroby u 312 chorych z DLBCL. Wykazaliśmy, że wskaźnik rokowniczy NCCN-IPI (*National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index*) lepiej definiuje grupy o niekorzystnym rokowaniu niż IPI (*Romejko-Jarosińska J, Paszkiewicz-Kozik E, M. Osowiecki M, et al. Evaluation of NCCN-IPI compared to IPI in 312 consecutive diffuse large B cell Lymphoma patients treated at a single institution and followed for more than 3 years. Hematological Oncology 2015. Volume 33 S1 : 272*).

Potwierdziliśmy niepomyślny wpływ czynnika wieku na częstość odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia całkowitego, a także na częstość zastosowania optymalnego leczenia w pełnych dawkach i częstość występowania drugich nowotworów (*Romejko-Jarosińska J et al. Acta Haematologica Polonica 2015: 46 S1:168*).

Badaliśmy wpływ obecności receptora CD5 na komórkach chłoniaka DLBCL na wyniki leczenia. Potwierdziliśmy, że pacjenci z chłoniakami DLBCL CD5+ mają gorszą odpowiedź na leczenie programem R-CHOP i mają krótsze przeżycie całkowite w porównaniu do chorych z DLBCL CD5- (*Rymkiewicz G, Romejko-Jarosińska J, et al. Hematological Oncology 2017; 35, Suppl S2, S333*).

W ramach grupy PLRG badaliśmy również wpływ chorób współistniejących: cukrzycy typu drugiego i chorób serca na wyniki leczenia DLBCL schematem R-CHOP. Ich obecność istotnie niekorzystnie wpłynęła na przeżycie całkowite bez wpływu na czas do progresji choroby (Drozd-Sokolowska, J Zaucha JM, Biecek P, Giza A, Kobylinska K, Joks M, Wrobel T, Kumiega B, Knopinska-Posluszny W, Spychalowicz W, Romejko-Jarosinska J, Fischer J, Wiktor-Jedrzejczak W, Dlugosz-Danecka M, Giebel S, Jurczak W, et al. *Type 2 diabetes mellitus compromises the survival of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with (R)-CHOP - the PLRG report*. *Sci Rep*. 2020 Feb 26;10(1):3517).

Moje zainteresowania naukowe dotyczyły także rzadkich podtypów chłoniaka. W głównym cyklu artykułów pokazałam dane na temat leczenia indukcyjnego chłoniaka PMBCL. W innych badaniach podjęliśmy temat opornego i nawrotowego PMBCL i roli procedury transplantacyjnej dla tych chorych. (Romejko-Jarosinska, J Paszkiewicz Kozik E, Krawczyk-Kuliś M et al. *Treatment Outcome of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma after High Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. A Study of The Polish Lymphoma Research Group*. *Bone Marrow Transplant* 2020 Supp 1:524).

Nasze badania dotyczyły również rzadkiego podtypu, jakim jest chłoniak plazmablastyczny CD20(-). Zebraliśmy dane od 24 immunokompetentnych chorych, potwierdziliśmy złe rokowanie w tej grupie pacjentów. Szersze badania będą wymagały współpracy z innymi ośrodkami (Dabrowska-Iwanicka AP, Romejko-Jarosinska J, Targonski L, et al. *Clinicopathological characteristics and outcome of plasmablastic lymphoma patients: A single-center retrospective analysis*. *J Clin Oncol* 2020;38, 15_suppl).

Uczestniczyłam w opracowaniu autorskiego programu leczenia dla chłoniaków OUN oraz leczyłam chorych tym programem (publikacja w przygotowaniu). W obszarze chorób rzadkich opisaliśmy nasze doświadczenia w chorobie Castlemana i leczeniu Siltuximabem (Ostrowska B, Szymczyk A, Olszewska-Szopa M, Romejko-Jarosińska J, Domańska-Czyż K, et al. *Efficacy of siltuximab in the treatment of idiopathic multicentric Castleman disease, the first Polish, real-world experience with long-term observation*. *Leuk Lymphoma*. 2021 Dec;62(12):3031-3034).

5.2.3. Transplantacja komórek krwiotwórczych

(po doktoracie)

Moje zainteresowania naukowe w obszarze transplantacji dotyczą skuteczności leczenia poszczególnych podtypów chłoniaka, poszukiwania czynników predykcyjnych i analizy powikłań niehematologicznych, w tym powikłań infekcyjnych. W osobnym podrozdziale skupiłam się na mobilizacji komórek krwiotwórczych, która również powiązana jest transplantacją komórek krwiotwórczych. Nasz ośrodek prowadzi działalność przeszczepową od 1997 roku. Od tej pory wielokrotnie analizowaliśmy i przedstawialiśmy wyniki leczenia mieloablacyjnego z naszego ośrodka

na zjazdach krajowych i zagranicznych (**Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Targonski L, Popławska L, Walewski J.** *Long term outcome of patients with lymphoid malignancy who underwent high dose chemotherapy followed autologous hematopoietic cell transplantation at a single institution over 20 years, Bone Marrow Transplantation* 2019;54;463). Badaliśmy wpływ rytuksymabu na wyniki autotransplantacji w DLBCL (**L Popławska, J Romejko-Jarosińska, B Ostrowska, et al.** *Wpływ leczenia przedprzeszczepowego Rituximabem na przeżycie po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w chłoniaku rozlanym z komórek B. Acta Haematologica Polonica* 2011, 42,2), prowadziliśmy badania na temat wczesnych powikłań hematologicznych, powikłań infekcyjnych i innych powikłań narządowych.

Oprócz badań we własnym ośrodku od wielu lat współpracuję przy badaniach PLRG w zakresie transplantacji u chorych na chłoniaki. Analizowaliśmy skuteczność terapii mieloablacyjnej dla chłoniaków agresywnych (**Hołowiecki J Giebel S, Walewski J, Krawczyk-Kuliś M, Helmann A, Skotnicki A, Dmoszyńska A, Romejko-Jarosinska J et al.** *Autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The experience of Polish lymphoma research group. Pol Arch Med. Wewn* 2003 Aug; 110(2):863-8) i dla chłoniaków o powolnym przebiegu (**Szlauer-Stefańska AT, Sawicki W, Paszkiewicz-Kozik E, Romejko-Jarosinska J, Czerw T, Giebel S:** *Autologous hematopoietic stem cell transplantation in follicular lymphoma in the era of novel therapies- a retrospective analysis by Polish Lymphoma Research Group. Hematol Oncol* 2021;39 Supp2 405-6), ocenialiśmy różne metody kondycjonowania (**M. Szymczyk, J. Romejko-Jarosinska, W. Jurczak, et al.** *Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HCT) with or without Total Body Irradiation (TBI) in newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL) patients. A retrospective evaluation of 132 patients from The Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Bone Marrow Transpl,* 2014; 49, S1: 62), oraz czynniki prognostyczne (**Czyż A, Romejko-Jarosinska J, Szeremet A, et al.** *Transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT) u starszych chorych na szpiczaka plazmocytozowego – retrospektywna analiza czynników rokowniczych i wyników leczenia. Materiały Konferencyjne PTHiT* 2019:146-146). Nadal uczestniczę i prowadzę badania w roboczej grupie ds. transplantacji PLRG.

Swoje zainteresowania w obszarze autotransplantacji rozwijam również w ramach Polskiej Grupy Szpiczakowej. (**Kopińska Posłuszny W, et al. Acta Haematol Pol** 2007:38, supl.1, s.24-25). Oprócz skuteczności autotransplantacji badaliśmy częstość powikłań infekcyjnych po auto-SCT u chorych na szpiczaka plazmocytozowego, (**Waszczuk-Gajda A, et al. Transplant Proc.** 2020: S0041-1345(20)30314-6), bezpieczeństwo u chorych starszych i czynniki prognostyczne (**Czyż J, Jurczyszyn A, Szudy-Szczyrek A, Kocłęga A, Jachalska A, Dzierżak-Mietła M, Pula B, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Gil L, Romejko-Jarosińska J, Waszczuk-Gajda A.** *Autologous stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma with 17p deletion. Pol Arch Intern Med.* 2020 Feb 27;130(2):106-111).

Aktywnie uczestniczę w pracach międzynarodowej grupy roboczej dla chłoniaków (LWP – EBMT). Brałam udział w prospektywnym badaniu LYM1 dla chłoniaków grudek, w której

badaliśmy rolę rytuksymabu jako leczenia podtrzymującego i miejsce auto-SCT w tym rozpoznaniu (Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Johnson R, Metzner B, Martín A, **Romejko-Jarosinska J**, Bence-Bruckler I, Giri P, Niemann CU, Robinson SP, Kimby E, Schmitz N, Dreger P, Goldstone AH, Montoto S. *Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT lymphoma working party Lym1 trial*. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jun;56(6):1413-1421). Nasze badania dotyczyły również chłoniaka z komórek płaszczka i leczenia potransplantacyjnego po nawrocie choroby (Dietrich S, et al. *Ann Oncol*. 2014 May;25(5):1053-8).

Uczestniczyłam także w badaniach dotyczących chłoniaka Hodgkin'a, obejmujących leczenie przedtransplantacyjne, leczenie potransplantacyjne nowymi lekami takimi, jak BV czy inhibitory anty-PD1, ocenę czynników predykcyjnych. Prace były prezentowane na różnych zjazdach międzynarodowych. Np.:

1. Czyz A, Lojko-Dankowska A, Giza A, et al. *Improved Treatment Outcomes for Patients with Hodgkin Lymphoma Relapsing after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Brentuximab Vedotin Era - the Real-Life Report from the Polish Lymphoma Research Group* *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 5276, *ASH 2019 (on-line)*
2. Chavda N, Robinson S, Boumendil A, et al; *Brentuximab Vedotin for Relapse After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Hodgkin Lymphoma. A Study of the LWP-EBMT Bone Marrow Transplant*. 2020 Vol. 55 S1: 116-117, *EBMT 2020 (on-line)*

5.2.4. Mobilizacja komórek krwiotwórczych

(po doktoracie)

Chemioterapia mieloablacyjna jest uznaną metodą konsolidacji leczenia pierwszej i kolejnych linii stosowaną w nowotworach układu chłonnego. Wymaga ona dopełnienia przez przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku celem zapewnienia szybkiej odnowy hematopoezy i zapobieżeniu powikłań wiążących się z długotrwałymi cytopeniami różnych linii komórkowych szpiku. Podanie odpowiedniej liczby autologicznych komórek krwiotwórczych pobranych od chorego pozwala na prawidłową regenerację hematopoezy. Obecnie u ponad 99% pacjentów źródłem komórek krwiotwórczych macierzystych CD34 dla procedury autotransplantacji jest krew obwodowa. Kolekcja krążących komórek CD34 z krwi obwodowej odbywa się za pomocą zabiegu aferez. Minimalna zalecana liczba komórek krwiotwórczych do prawidłowej odnowy wynosi $2 \times 10^6/\text{kg}$.

Aby zwiększyć liczbę krążących komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej wykorzystywane są zabiegi mobilizacji. W przypadku nowotworów układu chłonnego najczęściej wykorzystywana jest metoda chemomobilizacji, to jest podania chemioterapii, a następnie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów – G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*). W obszarze mobilizacji początkowo badaliśmy skuteczność procedury w naszym ośrodku. Wykazaliśmy

wówczas, że 69% chorych miało odpowiednią liczbę komórek krwiotwórczych krążących (wyrzut), która zapewniałaby skuteczną kolekcję. W zakresie kolekcji 76% chorych uzyskało odpowiednią liczbę komórek CD34 do auto-SCT, w tym 39% w pierwszym dniu aferezy. Wcześniejsze leczenie schematami z pochodnymi platyny, liczba dni podawania G-CSF powyżej 10 i niski wyrzut korelowały z gorszą mobilizacją. Nie stwierdziliśmy różnic w mobilizacji zależnej od programów chemioterapii. Ponowną analizę wykonaliśmy w następnych latach. Nasze wcześniejsze badania przełożyły się na poprawę procesu mobilizacji i w kolejnych latach uzyskaliśmy skuteczną kolekcję u 82% chorych. Potwierdziliśmy wcześniejsze niekorzystne predykcyjne czynniki wyrzutu i kolekcji komórek CD34 do krwi obwodowej takie, jak leczenie pochodnymi platyny. Dodatkowo wyłoniliśmy nowe niekorzystne czynniki: liczbę linii leczenia i rozpoznanie chłoniaka Hodgkin'a. Zbiórka komórek CD34 była bardziej efektywna, jeśli stwierdzono wyrzut przy leukocytozie do 10 x Giga/L ($p < 0.01$) i podawanie G-CSF nie przekraczało 10 dni.

1. **Romejko-Jarosinska J, Popławska L, Targonski Ł, Szymanski M, Mroz Zycinska E, Pojda Z, Walewski J.** *The Efficacy of CD34 cell mobilization regimens in patients with lymphoma and myeloma at a single institute. Bone Marrow Transplant March 2015 Supplement 1; 285*
2. **Romejko-Jarosińska J, Popławska L, Targoński, Szymański M, Paszkiewicz-Kozik E, Pojda Z, Walewski J.** *Ocena skuteczności mobilizacji komórek macierzystych po zastosowaniu chemioterapii +G-CSF oraz ocena czynników predykcyjnych niepowodzenia kolekcji u chorych na nowotwory układu limfoidalnego. Annals Transpl 2017 Vol 22: 140 (XIII Konferencja Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego)]*

Kolejne moje badania skupiły się na chorych, u których pierwsza mobilizacja nie była skuteczna (około 10-15%). Przeprowadziłam wraz zespołem analizę chorych poddanych drugiej mobilizacji. Ponad 60% z nich uzyskało odpowiednią liczbę komórek CD34 potrzebną do procedury auto-SCT w drugiej mobilizacji, jedynymi czynnikami skutecznej kolekcji był wyrzut komórek CD34 $> 10/\text{ml}$ oraz ich procent $> 0,05\%$ w leukocytach we krwi obwodowej (**Romejko-Jarosinska J, Popławska L, Targonski Ł, Szymanski M, Mroz-Zycinska E, Pojda Z, Walewski J.** *Efficacy of the second CD34 cell mobilization cycle in poor-mobilizing patients with lymphoma and myeloma. Bone Marrow Transplantation 2016;51:500*).

Nieskuteczna mobilizacja komórek macierzystych może być wspomagana poprzez zastosowanie pleryksaforu, odwracalnego antagonisty receptora chemokinowego CXCR4. Po podaniu pleryksaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem CXCR4 i uwolnienie komórek CD34 do krwi obwodowej. Przeprowadzaliśmy badania nad skutecznością pleryksaforu w populacji chorych leczonych w naszej Klinice (**Romejko-Jarosińska J, Paszkiewicz-Kozik E, Targoński Ł, Szymański M, Pojda Z, Walewski J.** *Plerixafor on demand in the first or in the second attempt of CD34 mobilization Bone Marrow Transplantation 2017 vol 52 S1:143*) oraz w badaniu prospektywnym prowadzonym z grupą PLRG (Giebel S, Oborska S, **Romejko-Jarosinska J, et al.** *Plerixafor for patients*

who fail cytokine- or chemotherapy-based stem cell mobilization: Results of a prospective study by the Polish Lymphoma Research Group (PLRG). Acta Hematologica Polonica 2018 vol 4) i wykazaliśmy, że u ponad 50% chorych można przeprowadzić skuteczną kolekcję komórek CD34 z zastosowaniem pleryksaforu, z tym, że u chorych w pierwszej mobilizacji zastosowanie pleryksaforu jest bardziej efektywne niż w drugiej mobilizacji. Jako ekspert uczestniczyłam w spotkaniu grupy ekspertów w ramach grupy PLRG co do zaleceń stosowania pleryksaforu u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne.

Odrębnym zagadnieniem badań była ponowna mobilizacja u chorych, którzy wcześniej poddani byli procedurze mieloablacyjnej z autologicznym przeszczepieniem szpiku. W ramach współpracy Polskiej Grupy Szpiczakowej badaliśmy skuteczność drugiej mobilizacji po auto-SCT, szukaliśmy czynników predykcyjnych skuteczności mobilizacji, ocenialiśmy bezpieczeństwo i skuteczność chemioterapii mieloablacyjnej wspomaganej przeszczepieniem komórek krwiotwórczych pobranych w procesie remobilizacji. Pierwsza remobilizacja była skuteczna u 67% chorych, 19% chorych wymagało dodatkowo pleryksaforu, a z nich tylko 14% miało skuteczną mobilizację. Zastosowanie cytarabiny w mobilizacji dało większą szansę na skuteczną kolekcję komórek CD34 w porównaniu do podawania cyklofosfamidu i etopozydu, również mediana zbiorów była wyższa dla cytarabiny w porównaniu do etopozydu i cyklofosfamidu. Zastosowanie cytarabiny było jedynym czynnikiem predykcyjnym dla skutecznej remobilizacji po auto-SCT. Zarówno parametry choroby, jak i chorego nie miały wpływu na skuteczność ponownej mobilizacji (*Drozd-Sokołowska J, et al Stem cell mobilization in multiple myeloma patients relapsing after previous autologous hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter report by the Polish Myeloma Study Group. J Clin Apher. 2021 Jun;36(3):443-453*).

Kolejne badanie analizowało różne dawki cytarabiny w remobilizacji 65 chorych ze szpiczakiem plazmocytowym. Skuteczna mobilizacja została osiągnięta przy całkowitej dawce 1600 – 2400mg. Przy całkowitej dawce 800mg tylko 57% chorych miała odpowiednią liczbę zebranych komórek CD34 (*Drozd-Sokołowska J et al. Stem cell mobilization performed with different doses of cytarabine in multiple myeloma patients relapsing after a previous autologous hematopoietic cell transplantation – a multicenter report by the Polish Myeloma Study Group. prezentacja plakatu PTHiT Bydgoszcz 2022*)

W przypadku przeprowadzenia procedury mieloablacyjnej z przeszczepieniem remobilizowanych komórek CD34 uznaliśmy, że auto-SCT jest zabiegiem skutecznym i bezpiecznym. Przy medianie obserwacji 1,8 lat 2-letni PFS wyniósł 56%, a śmiertelność nie związana z nawrotem 4,8%. Istotne czynniki dla wyników leczenia zawierały stan choroby, wcześniejszą radioterapię, okres między pierwszym a kolejnym auto-SCT (*Drozd-Sokołowska J, et al. Salvage autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma performed with stem cells procured after previous high dose therapy - a multicenter report by the Polish Myeloma Study Group. Leuk Lymphoma. 2021 Dec;62(13):3226-3234*).

Jednym z etapów przygotowania do kolekcji komórek macierzystych jest zapewnienie odpowiedniego dostępu żylnego. U pacjentów z nowotworami limfoproliferacyjnymi często wykorzystywany jest centralny dwudrożny cewnik zakładany do żył centralnych. W okresie neutropenii może być on źródłem miejscowych lub ogólnoustrojowych powikłań. Prowadziłam badania w populacji 215 chorych co do częstości wystąpienia powikłań związanych z cewnikiem oraz ich wpływem na sam proces kolekcji. Powikłania zareportowano u 16% chorych, najczęściej powikłania mechaniczne, zaburzenia drożności związane z powikłaniami zakrzepowymi, powikłania infekcyjne. Wymiany cewnika wymagało 10% chorych. Nie obserwowano odmy opłucnowej. Powikłania występowały częściej przy założeniu cewnika centralnego wcześniej niż 8 dni przed aferezą. Żadne z powikłań nie przyczyniło się do przerwania mobilizacji ani nie wpłynęło na skuteczność aferez, ale u 9% chorych spowodowało opóźnienie lub wydłużenie kolekcji komórek krwiotwórczych CD34 (*Romejko-Jarosińska J, Paszkiewicz-Kozik E, Szymczyk M, Walewski J. Częstość powikłań związanych z centralnym dostępem żylnym u chorych w trakcie mobilizacji komórek CD34 do autotransplantacji. XI Kongres PTT Gdańsk 2015*).

Również badałam wraz z zespołem Zakładu Mikrobiologii i Zakładu Medycyny Regeneracyjnej naszego Instytutu wpływ kontaminacji preparatu z aferez na częstość powikłań infekcyjnych występujących po auto-SCT. Zebraliśmy dane na temat wyników posiewów preparatów komórek CD34 (PK) po aferezie i posiewów rozmrożonego preparatu przed procedurą autoprzeszczepienia u 215 chorych. Posiewy materiału rozmrożonego bezpośrednio przed przeszczepieniem były dodatnie u 22% chorych. Gorączka w okresie neutropenii wystąpiła częściej u chorych z dodatnimi posiewami PK. Spośród gorączkujących chorych z zakażonym PK u 35% chorych wyizolowano z krwi taki sam szczep bakteryjny jak w materiale przeszczepowym. W przypadkach zakażenia drobnoustrojem z materiału przeszczepowego, mediana czasu hospitalizacji chorych była dłuższa niż w przypadkach zakażenia innym patogenem (*Romejko-Jarosińska J, Paszkiewicz-Kozik E, Popławska L, et al. Częstość i następstwa kliniczne kontaminacji bakteryjnej preparatów komórek CD 34 u chorych na nowotwory układu chłonnego po chemioterapii w wysokich dawkach z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Annals of Transplantation, vol. 15, suppl. 1, 2010*).

5.2.5. Inne obszary zainteresowań

(po doktoracie)

Jestem współautorką kilku prac w obszarze chłoniaków indolentnych dotyczących leczenia indukcyjnego, leczenia podtrzymującego, analizy czynników prognostycznych dla chłoniaków nawrotowych leczonych bortezomibem z rytuksymabem, oraz roli rytuksymabu w terapii.

1. Coiffier B, Li W, Henitz ED, Karkera JD, et al. Prespecified candidate biomarkers identify follicular lymphoma patients who achieved longer progression-free survival with bortezomib-rituximab versus rituximab. *Clin Cancer Res.* 2013 May 1;19(9):2551-61

2. *Paszkiewicz-Kozik E, Debowska M, Jakacka N, et al Rituximab and Chemotherapy for Newly Diagnosed Follicular Lymphoma - Real World Report of Polish Lymphoma Research Group. Chemotherapy. 2022 Mar 4*

Część prac powstała we współpracy z Zakładem Genetyki Narodowego Instytutu Onkologii – badaliśmy znaczenie mikroRNA w chłoniaku Hodgkin’a i chłoniaku DLBCL.

1. *Paszkiewicz-Kozik E, Paziewska A, Kulecka M, et al. Peripheral Blood Cells from Patients with Hodgkin's and Diffuse Large B Cell Lymphomas May Be a Better Source of Candidate Diagnostic miRNAs Than Circulating miRNAs. Biomed Res Int. 2021 Feb 4;2021:3212878.*
2. *Paszkiewicz-Kozik E, Kluska A, Piątkowska M, et al. Genetic associations with lymphomas in Polish patients: A pooled-DNA genome-wide association analysis. Int J Immunogenet 2022 Oct;49(5):353-363.*

5.3. Członkostwo w towarzystwach naukowych:

1. Członek Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) od 2009 r.
2. Członek Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG) od 2000 r.
3. Członek Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) w latach 2016-2019.
4. Członek Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Szpiku (EBMT) od 2000 r.
5. Członek Europejskiej Organizacji do badań nad leczeniem nowotworów (European Organization of Research Treatment Cancer - EORTC) w latach 1996-2010.
6. Członek Europejskiej Sieci Chorób Rzadkich ERN-Euroblood Net od 2020 r.
7. Członek Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) od 2022 r.
8. Członek Europejskiej Sieci chłoniaka z komórek płaszczu (European Mantle cell lymphoma Network) od 2022 r.
9. Członek Europejskiego Instytutu Chłoniaka (European Lymphoma Institute-ELI) od 2016 r.
10. Członek Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej od 2011, obecnie 4 kadencja.

5.4. Współpraca z polskimi grupami badawczymi

5.4.1. Polska Grupa Badawcza Chłoniaków

Współpraca w ramach różnych sekcji, współtworzenie i udział w różnych projektach (poniżej przykłady publikacji powstałych w ramach badań poszczególnych sekcji):

a. Sekcja transplantologiczna

- *Giebel S, Oborska S, Romejko-Jarosinska J, et al Plerixafor for patients who fail cytokine- or chemotherapy-based stem cell mobilization: Results of a prospective study by the Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Acta Hematologica Polonica 2018 vol 4*

- **Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Krawczyk-Kuliś M, et al.** Treatment outcome of primary mediastinal B cell Lymphoma after high dose chemotherapy with autologous hematopoietic cell transplantation. A study of the Polish Lymphoma Research Group. *Bone Marrow Transpl.* 2020, Vol 55, St 1: 524

Sekcja chłoniaka z komórek płaszczu

- **Szymczyk M, Romejko-Jarosinska J, Jurczak W, et al.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HCT) with or without Total Body Irradiation (TBI) in newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL) patients. A retrospective evaluation of 132 patients from The Polish Lymphoma Research Group (PLRG) *Bone Marrow Transpl.* 2014, Vol. 49, S1: 62

b. Sekcja chłoniaka Hodgkin'a

- **Czyż A, Romejko-Jarosinska J, Manko J, et al.** Treatment of patients with Hodgkin lymphoma relapsing after autologous hematopoietic stem cell transplantation - A Polish Lymphoma Research Group multicenter retrospective analysis of prognostic factors and long term outcome – *Bone Marrow Transpl.* 2014, Vol. 49, S1: 179.

c. Sekcja chłoniaków pozawęzłowych

- **Romejko-Jarosinska J, Spychalowicz W, Knopinska-Posluszny W, et al.** Primary Cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type clinical features and outcome in 48 patients. *Polish lymphoma research group Hematological Oncology* 2015, Vol. 33 S1: 294.
- **Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Sokołowska-Drozd J, et al.** Primary breast diffuse large b-cell lymphoma. Clinical features and outcome in 55 patients. *Polish Lymphoma Research Group Study Hematological Oncology* 2019 Vol 37, S1; 451.

d. Sekcja chłoniaków agresywnych

- **Długosz-Danecka M, Hus I, Pula B, Jurczyszyn A, Chojnacki T, Blajer-Olszewska B, Drozd-Sokołowska J, Rażny M, Romejko-Jarosinska J, Taszner M, Jurczak W.** Pixantrone, etoposide, bendamustine, rituximab (P[R]EBEN) as an effective salvage regimen for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma-Polish Lymphoma Research Group real-life analysis. *Pharmacol Rep.* 2019;71(3):473-477.
- **Drozd-Sokołowska J, Zaucha JM, Biecek P, Giza A, Kobylinska K, Joks M, Wrobel T, Kumiega B, Knopinska-Posluszny W, Spychalowicz W, Romejko-Jarosinska J, Fischer J, Wiktor-Jedrzejczak W, Długosz-Danecka M, Giebel S, Jurczak W.** Type 2 diabetes mellitus compromises the survival of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP – the PLRG report. *Sci Rep.* 2020;26;10(1):3517

e. Sekcja dermatologiczna

- **Sokołowska-Wojdyło M, Florek A, Zaucha JM, Chmielowska E, Giza A, Knopinska-Posluszny W, Kulikowski W, Prejzner W, Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Osowiecki M, Walewski J, Rogowski W, Grzanka A, Placek W, Lugowska-Umer H, Kowalczyk A, Nowicki R, Jurczak W**

Polish Lymphoma Research Group Experience With Bexarotene in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. Am J Ther. 2016 Apr 11 (on-line).

f. Sekcja chłoniaków indolentnych

- Olszewska-Szopa M, Sobas M, Laribi K, Bao Perez L, Drozd-Sokołowska J, Subocz E, Joks M, Zduniak K, Gajewska M, de Nalecz AK, **Romejko-Jarosinska J**, Kumiega B, Waszczuk-Gajda A, Wróbel T, Czyż A. Primary cutaneous indolent B-cell lymphomas – a retrospective multicenter analysis and a review of literature. *Acta Oncol.* 2021; 60(10):1361-1368.
- Walewski J, Paszkiewicz-Kozik E, Michalski W, Rymkiewicz G, Szpila T, Butrym A, Giza A, Zaucha JM, Kalinka-Warzocho E, Wieczorkiewicz A, Zimowska-Curyło D, Knopińska-Posłuszny W, Tyczyńska A, **Romejko-Jarosinska J**, Dąbrowska-Iwanicka A, Gruszecka B, Jamrozek-Jedlińska M, Borawska A, Hołda W, Porowska A, Romanowicz A, Hellmann A, Stella-Hołowiecka B, Deptała A, Jurczak W. First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4. *Br J Haematol.* 2020;188(6):898-906.

5.4.2. Współpraca z Polską Grupą Szpiczakową

Badania akademickie prowadzone w naszej Klinice:

1. PMC 008 Badanie niekomercyjne – prewencyjna terapia Daratumumabem nawrotu minimalnej choroby resztkowej lub biochemicznego nawrotu choroby u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (PREDATOR) - współbadacz.
2. PMC 006 -Badanie niekomercyjne: Randomizowane badanie kliniczne fazy III porównujące stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub lenalidomidu w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po przeszczepie komórek macierzystych – współbadacz.

Wybrane projekty zakończone publikacją:

- Czyż J, Jurczyszyn A, Szudy-Szczyrek A, Kocłęga A, Jachalska A, Dzierżak-Mietła M, Puła B, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Gil L, **Romejko-Jarosinska J**, Waszczuk-Gajda A. Autologous stem 39el transplantation in the treatment of multiple myeloma with 17p deletion. *Pol Arch Intern Med.* 2020 Feb 27;130(2):106-111
- Drozd-Sokołowska J, Waszczuk-Gajda A, Topczewska M, Mańko J, Hus I, Szmigielska-Kapłon A, Nowicki M, Grygoruk-Wiśniowska I, Krawczyk-Kuliś M, **Romejko-Jarosińska J**, Frączak E, Wróbel T, Piątkowska-Jakubas B, Mądry K, Boguradzki P, Król M, Koziół M, Hus M, Kopińska A, Dmoszyńska A, Basak GW, Dwilewicz-Trojaczek J. Stem cell mobilization in multiple myeloma patients relapsing after previous autologous hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter report by the Polish Myeloma Study Group. *Leuk Lymphoma.* 2021 Dec;62(13):3226-3234

5.4.3. Współpraca z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym

Współpraca z Kliniką Chorób Odzwierzęcych i Pasożytniczych SPZOZ Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie (I Wydział lekarski) - w zakresie leczenia i opisów przypadków:

- Borkowski P, Rymkiewicz G, Golebiewska J, Nestoros N, **Romejko-Jarosinska J**, Zarnowska-Prymek H, Masny A, Palucki J, Cielecka D *The first case of human autochthonous subconjunctival dirofilariosis in Poland and MALT lymphoma as possible consequence of this parasitosis. Infect Agent Cancer. 2015 Jan 7;10(1):1*

5.4.4. Współpraca z Polską Grupą Badawczą Białaczek u Dorosłych

Praca nad wspólnym projektem dotyczącym infekcji po transplantacjach

- Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Basak GW, Piekarska A, Mensah-Glanowska P, Sadowska-Klasa A, Wierzbowska A, Rzepecki P, Tomaszewska A, Mańko J, Hus M, Adamska M, **Romejko-Jarosińska J**, Dybko J, Biernat M, Kyrzcz-Krzemień S, Sędzimirski M, Winciorek N, Jędrzejczak WW, Styczyński J, Giebel S, Gil L. *Infectious Complications in Patients With Multiple Myeloma After High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplant: Nationwide Study of the Infectious Complications Study Group of the Polish Adult Leukemia Group Transplant Proc. 2020 Mar 23. pii: S0041-1345(20)30314-6.*

5.5. Współpraca z międzynarodowymi grupami badawczymi

5.5.1. Współpraca z EORTC

W ramach badań grupy EORTC od 1995 roku:

- a. Uczestnictwo czynne w Sekcji Lymphoma w latach 1996-2010.
- b. Udział czynny w badaniach u chorych na chłoniaka Hodgkina'a:
 - Badanie *Chemotherapy plus Involved-Field Radiation in Early-Stage Hodgkin's Disease – H8, EORTC-GELA Study 1993-1999 NCT00379041* – współbadacz.
 - Badanie *ABVD or BEACOPP baseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial* – współbadacz.
 - Badanie COBRA: *Very Early PET-response Adapted Targeted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma: a Single - Arm Phase II Study. Badanie Lymphoma Group EORTC* – współbadacz.

5.5.2. Współpraca z Niemiecką Grupą dla leczenia białaczek GMALL

- a. Współpraca w ramach protokołu GMALL 1989, GMALL 2005 dla chłoniaków limfoblastycznych z komórek T:

Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, Faak T, Kneba M, Reutzel R, Romejko-Jarosinska J, Zwolinski J, Walewski J. Outcome of adults patients with T lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002 Vol 99, No12, 4379

- b. Współpraca w ramach protokołu GMALL 2002 dla chłoniaków Burkitta, chłoniaka anaplastycznego, i innych chłoniaków o zwiększonym ryzyku nawrotu:

Badanie **GMALL- B-ALL/NHL 2002** - Optymalizacja leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (B-ALL) i chłoniaka o wysokiej złośliwości z komórek B (NHL) u dorosłych (powyżej 15 r.ż.) – współbadacz.

5.5.3. Współpraca z Brytyjską grupą do leczenie chłoniaków (BNLI)

Udział w badaniach klinicznych dla chorych na chłoniaki w latach 1996-2002:

- a. *A Clinicopathological Study In Burkitt's and Burkitt - like Non-Hodgkin's Lymphoma (LY06)* – współbadacz.
- b. *A Clinicopathological Study In Burkitt's and Burkitt like Non-Hodgkin's Lymphoma (LY10)* – współbadacz.
- c. *Phase III, Multicentre, Randomised Study of Fludarabine/Cyclophosphamide Combination With or Without Rituximab in Patients with Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCLIII)* - współbadacz

5.5.4. Współpraca z grupą European MCL Network

Uczestnictwo w badaniach akademickich u chorych na chłoniaka z komórek płaszcz:

- a. **TRIANGLE** Autologous Transplantation After a Rituximab/Ibrutinib/Arac containing induction in Generalized Mantle Cell Lymphoma - a Randomized European MCL Network Trial - współbadacz
- b. **MCL ELDERLY2** R-CHOP + R-HAD vs R-CHOP Followed by Maintenance Lenalidomide + Rituximab vs Rituximab for Older Patients with MCL

Uczestnictwo w Spotkaniu Grupy MCL Network – prezentacja doświadczeń własnych z leczenia chorych na MCL, Sewilla, październik 2022.

5.5.5. Współpraca z grupą EBMT

Coroczne spotkania Grupy EBMT, omawianie badań dotychczas zakończonych, przygotowywanie publikacji, projekty nowych badań. Poniżej przykładowe badania zakończone publikacją:

1. Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Johnson R, Metzner B, Martín A, **Romejko-Jarosinska J**, Bence-Bruckler I, Giri P, Niemann CU, Robinson SP, Kimby E, Schmitz N, Dreger P, Goldstone AH, Montoto S. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT lymphoma working party Lym1 trial. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jun;56(6):1413-1421
2. Dietrich S, Boumendil A, Finel H, Avivi I, Volin L, Cornelissen J, **Jarosinska RJ**, Schmid C, Finke J, Stevens WB, Schouten HC, Kaufmann M, Sebban C, Trneny M, Kobbe G, Fornecker LM, Schetelig J, Kanfer E, Heinicke T, Pfreundschuh M, Diez-Martin JL, Bordessoule D, Robinson S, Dreger P. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) *Ann Oncol.* 2014 May;25(5):1053-1058

lub prezentacją na zjazdach zagranicznych:

1. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H et al. Evolution of Outcome over Time for Relapsed Hodgkin Lymphoma after Autologous Stem Cell Transplant: Improved Survival for Early Relapse in Recent Years *Blood* 136 supplement1 ABSTRACT 616, 2020 prezentacja ustna na Kongresie ASH 2020 Atlanta (on-line)
2. Chavda, N; Robinson, S; Boumendil, Brentuximab Vedotin for Relapse After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Hodgkin Lymphoma. A Study of the LWP-EBMT. *Bone marrow transplantation* 2020 Vol: 55: Suppl: 116117

5.5.6. Współpraca z European References Network - Euroblood Net

Uczestnictwo od 2020 r. w ramach sieci chorób rzadkich – możliwość konsultacji w zakresie diagnostyki i leczenia. Udział w kilku seminariach.

5.5.7. Współpraca z HARMONY lymphoma group

Od lutego 2022 r. współpraca z grupą HARMONY zaangażowaną w tworzenie platformy dla rozpoznawania i leczenia chłoniaków z komórek T (patrz niżej grant z EU's Horizon 2020 Research and Innovation Programme).

5.6. Udział w innych międzynarodowych badaniach klinicznych

Uczestniczyłam w ponad 100 badaniach klinicznych fazy I-IV w latach 1995 – 2022, dla chorych na chłoniaki agresywne B komórkowe, chłoniaki z komórek płaszczu, chłoniaki grudkowe, chłoniaki T komórkowe, na szpiczaka plazmocytowego. Jako **badacz główny** uczestniczyłam/uczestniczę w 11 badaniach wymienionych poniżej:

HS-10-396 - Wieloośrodkowe badanie otwarte prowadzone w grupach równoległych mające na celu dokonanie porównania pomiędzy postępowaniem standardowym stosowanym łącznie z wyrobem medycznym episil® a samym postępowaniem standardowym pod względem wpływu na zapalenie błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów poddawanych leczeniu kondycjonującemu przygotowującemu do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

GCT 3013-01 - Badanie fazy I/II, prowadzone metodą otwartej próby ze zwiększaniem dawki preparatu GEN3013 u pacjentów z nawrotowym, postępującym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek B.

GCT 3013-05 - Randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie fazy III, oceniające stosowanie epkorytamabu w porównaniu z chemioterapią wybraną przez badacza w nawrotowej/opornej na leczenie postaci chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

PLRG 12 - Zastosowanie akalabrutynibu u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z komórek płaszczu poddanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych.

4SC-201-6-2015 - Randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy, prowadzone metodą ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniające działanie produktu Resminostat jako terapii podtrzymującej stosowanej u pacjentów z zaawansowanym stadium (IIB-IVB) ziarniniaka grzybiastego lub zespołem SS, u których choroba jest kontrolowana za pomocą leczenia systemowego - badanie RESMAIN.

207503 DREAMM 7 - Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III prowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia belantumabu mafodotyny, bortezomibu i deksametazonu (B-Vd) w porównaniu ze skojarzeniem daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu (D-Vd) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

DREAMM-14 (209628) - Randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby w grupach równoległych badanie fazy II oceniające bezpieczeństwo, skuteczność i farmakokinetykę różnych schematów dawkowania jednego produktu belantumabu mafodotin u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

BV-BALTIC - Prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, badanie obserwacyjne, którego celem jest ocena efektów leczenia brentuksymabem vedotin (BV) u pacjentów z chłoniakiem skórnym T

komórkowym (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL) w na podstawie lokalnych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

ME-401-003 - Wielośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w dwóch grupach, kontrolowane placebo badanie fazy II oceniające ME-401 stosowany u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych

EFC 12522 IMROZ - Randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie III fazy oceniające korzyść kliniczną ze stosowania isatuximabu (SAR650984) w skojarzeniu z bortezomibem (Velcade), lenalidomidem (Revlimid) i deksametazonem w porównaniu do terapii bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem mnogim nie kwalifikującym się do przeszczepu

AFM 13-202 - Otwarte, wielośrodkowe badanie fazy II, mające na celu dostęp do skuteczności i bezpieczeństwa AFM13 u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem obwodowym z limfocytami T CD30-dodatnimi lub grzybiczymi transformowanymi grzybicami (REDIRECT)

64007957 MMY3001 MAJESTIC - Randomizowane badanie fazy III porównujące leczenie w schemacie Teklistamab, Daratumumab S.C. (TecDara) z leczeniem w schemacie Daratumumab S.C.

5.7. Udział w grantach naukowych

Projekt POPC.0203.00-00-0026/19 - Budowa nowoczesnej platformy gromadzenia i analizy danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz onkologicznych rejestrów narządowych zintegrowanej z bazami świadczeniodawców leczących choroby onkologiczne (e-KRN+) – uczestniczyłam jako **ekspert hematoonkologii** w latach 2019 – 2021 (grant Europejskich Funduszy Polska Cyfrowa w ramach Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego).

HARMONY (część projektu) - Big Data for Better Outcomes of T-Cell Lymphomas – Bridging the Gap between Molecular Understanding and Treatment Reality (Impact of Genomics on Prognostification and Treatment of T-Cell Lymphomas) jako **główny badacz** w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie – Grant 116026 - projekt otrzymał finansowanie z *Innovative Medicines Initiative 2 Joint, the EU's Horizon 2020 Research and Innovation Programme i European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)* – badanie prowadzone Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie od marca 2022 r.

RATIONAL - Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia nawrotu u chorych na DLBCL/HGBCL rozpoznanego w oparciu o monitorowanie krążącego nowotworowego DNA - badanie II fazy – **główny badacz** w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie (*Badanie finansowane przez Agencję Badań Medycznych Nr projektu 2020/ABM/01/00029-00*) badanie prowadzone w naszej Klinice od września 2022 r.

CAR-NET - Polish Chimeric Antigen Receptor T-cell Network, CAR-NET (*Badanie finansowane przez Agencję Badań Medycznych Nr projektu 2020/ABM/04/00002-00*) – współbadacz. Badanie prowadzone w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie od 2020 r.

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ

6.1. Działalność dydaktyczna

6.1.1. Promotor pomocniczy pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Elżbiety Wojciechowskiej-Lampki pt. „Wyniki leczenia ciężarnych chorych na chłoniaka Hodgkina w materiale Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii - Instytutu w latach 1988 – 2018” – praca w toku, po otwarciu przewodu doktorskiego.

6.1.2. Kształcenie podyplomowe

- a. **Kierownik Specjalizacji** z onkologii klinicznej od 2011 r., łącznie 5 specjalizantów (1 specjalizantka zdała egzamin w 2019 roku, pozostali 4 lekarze są w trakcie specjalizacji).
- b. **Opiekun lekarzy specjalizujących się** w onkologii klinicznej w trakcie stażu w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego.
- c. **Wykłady na kursach obowiązkowych i doskonalących** do specjalizacji w ramach współpracy z Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego (ponad 100 wykładów od 2000 roku):
 - Dla lekarzy specjalizujących się w onkologii klinicznej w ramach kursów obowiązkowych „Podstawy onkologii klinicznej” i „Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii” w latach 2015 - 2022 prowadziłam wykłady pt. „Chłoniaki indolentne”, „Chłoniaki agresywne B komórkowe”, „Zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu chorych na chłoniaki”, „Podstawy diagnostyki i leczenia nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego”;
 - W ramach kursów doskonalących „Nowotwory układu chłonnego” w latach 2000 – 2020 wygłosiłam wykłady pt: „Pierwotne chłoniaki skóry”, „Zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu chorych na chłoniaki”, „Zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”;

- „Chemioterapia w wysokich dawkach z autologicznym przeszczepem szpiku”, „Chłoniak Burkitta”, „Chłoniaki agresywne z dużych komórek B”;
- Dla lekarzy specjalizujących się w radioterapii onkologicznej w ramach kursu „Nowotwory układu chłonnego” prowadzonego w latach 2019 – 2022 prowadziłam wykłady: „Chłoniaki agresywne z dużych komórek B”, „Immunoterapia”;
 - Dla lekarzy specjalizujących się w immunologii klinicznej – w ramach kursu „Immunologia” prowadzonych w latach 2007 – 2013 wykład „Immunoterapia nowotworów”;
 - Dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych w ramach kursów „Onkologia”, „Podstawy onkologii klinicznej” prowadzonych w latach 2015 - 2022 (6 wykładów rocznie) wykład pt. „Nowotwory układu chłonnego”, „Podstawy diagnostyki i leczenia nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego”;
 - Dla lekarzy specjalizujących się w gastroenterologii w ramach kursów „Onkologia gastroenterologiczna” i „Nowotwory przewodu pokarmowego, wątroby i trzustki” w latach 2011-2020 wygłosiłam wykład „Chłoniaki przewodu pokarmowego”;
 - Dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii onkologicznej w ramach kursów: Nowotwory przewodu pokarmowego, wątroby i trzustki” wygłosiłam wykład „Chłoniaki przewodu pokarmowego” w 2011 r.;
 - Wykłady dla lekarzy specjalizujących się z zakresu epidemiologii „ Nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego” w 2011 r.
- d. **Kierownik naukowy** razem z profesorem dr hab. Janem Walewskim ponad 12 kursów pt. „Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Podstawy onkologii klinicznej, Nowotwory układu chłonnego, TBI” w latach 2018-2022.
- e. **Wykłady dla lekarzy onkologów i rezydentów z onkologii klinicznej** w ramach Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego z diagnostyki i leczenia nowotworów limfoproliferacyjnych (ponad 30 wykładów).

6.1.3. Kształcenie studentów

- a. W ramach umowy pomiędzy NIO-PIB a Warszawskim Uniwersytetem Medycznym wykład dla studentów II Wydziału Lekarskiego w 2018 r. w ramach bloku „Onkologia”.
- b. Uczestnictwo w targach studenckich kół naukowych - wykład „Klinika Nowotworów Układu Chłonnego – możliwości współpracy z kołami studenckimi”, efektem tego było nawiązanie współpracy ze studentami zainteresowanymi działalnością naukową i kliniczną w naszym oddziale Warszawa, 05.11.2022.

6.1.4. Działalność dydaktyczna dla pacjentów

Głos Pacjenta Onkologicznego nr 5/2019 artykuł „Chłoniak agresywny z dużych komórek B” w ramach projektu „Głos Pacjenta Onkologicznego - informacja, edukacja, rehabilitacja i wsparcie” realizowany ze środków PFRON.

6.1.5. Wykłady dla innych grup zawodowych

- a. VII Letnia Akademia Onkologiczna dla dziennikarzy: Wykład „Leczenie chłoniaków opornych i nawrotowych”, Warszawa, 11.08.2017.
- b. Wykład dla firmy Valeant „Leczenie chłoniaków skóry”, Warszawa, 03.03.2014.
- c. Wykład dla firmy Novartis – Chłoniak grudkowy – miejsce terapii CAR-T 29.06.2022 (*on-line*).
- d. Wykład dla firmy Jansen „DARATUMUMAB – badania kliniczne a praktyka lekarska” 21.02.2022 (*on-line*).

6.2. Działalność organizacyjna

- a. Organizacja i opieka nad działalnością transplantacyjną Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego (KNUCH).
- b. Nadzór nad Pracownią Aferez – organizacja pracy w pracowni aferez, współpraca z Zakładem Medycyny Regeneracyjnej.
- c. Współpraca z POLTRANSPLANTEM (od 2017 r.) i z EBMT (od 2010 r.) w zakresie rejestrów przeszczepowych.
- d. Organizacja pracy zespołu lekarskiego na oddziale KNUCH (od 2016 r. zastępca Kierownika Kliniki KNUCH), działania pozwalające na poprawę warunków diagnostyki i leczenia chorych – udział w konkursach na doposażenie w sprzęt do diagnostyki i leczenia w 2018 i 2022 r.
- e. Wprowadzenie do KNUCH procedury fotoferezy jako jednej z metod leczenia chłoniaków skóry w 2019 r.
- f. Przygotowywanie Kliniki KNUCH do akredytacji celem uzyskania przedłużenia pozwolenia Ministerstwa Zdrowia (MZ) na pobieranie i przeszczepianie komórek krwiotwórczych w 2017 r. (Akredytacja 10.01.2018). Uczestnictwo podczas kontroli Poltransplantu (10.2017).
- g. Obecnie (w 2022 r.) przygotowywanie Kliniki KNUCH do akredytacji celem przedłużenia pozwolenia MZ na działalność transplantacyjną od 2023 r.
- h. Udział w przygotowaniu KNUCH do uzyskania certyfikatu (firma Gilead) celem wykonywania procedury leczenia autologicznymi limfocytami T zmodyfikowanymi genetycznie.
- i. Organizacja kursów podstawowych dla onkologów klinicznych i radioterapeutów klinicznych „Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Podstawy onkologii klinicznej, Nowotwory układu chłonnego, TBI” w latach 2018-2022.
- j. Członek współzałożyciel Stowarzyszenia Polskiej Unii Medycyny Transplantacyjnej w marcu 2007 r. (uczestnik Walnego Zebrania 11.03.2007).

6.3. Działalność popularyzująca naukę

- a. Współredaktor, wraz z prof. dr hab. Tadeuszem Robakiem i prof. dr. hab. Janem Walewskim, monografii „Hematoonkologia część 1. Część ogólna i nowotwory mieloidalne. Gdańsk 2022 Via medica ISBN 978-83-66974-25-8.
- b. Współautor 6 rozdziałów w podręcznikach (patrz: załącznik 7, s. 9).
- c. Współautor 3 prac poglądowych (patrz: załącznik 7, s. 9).
- d. Wykładowca na posiedzeniach Towarzystwa Naukowego Dermatologicznego Oddziału Warszawskiego Sekcja Dermatologii Onkologicznej w 2020 i 2022 r..
- e. Wykładowca na Konferencjach i Kongresach Naukowo-Szkoleniowych na zaproszenie:
 - Konferencja „Neupogen Launch” - wykład: „Aktualne metody leczenia chłoniaków z uwzględnieniem znaczenia dawek cytostatyków i roli leczenia wspomagającego G-CSF”, Warszawa, 18.01.2005;
 - Konferencja „Lymphoma Forum of Excellence” (LyFE) - edycja 2: wykład: „Chłoniaki nawrotowe”, Warszawa, 12.06.2006;
 - Konferencja LyFE - edycja 3: wykład: „Chłoniaki z obwodowych limfocytów T”, Wesoła 29.11.2007;
 - Usteckie Dni Onkologiczne - wykład: „Rola chirurgii w leczeniu nowotworów systemowych”, Łeba, 4-6.09.2009;
 - IX Konferencja Edukacyjna Czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej - wykład: „Obserwacja po leczeniu – chłoniaki”, Warszawa, 15.03.2014;
 - Konferencja LyFE - edycja 10: wykład: „Mabthera w leczeniu chorych na FL i DLBCL w lokalizacji skórnej”, Kazimierz Dolny, 15.05.2014;
 - Konferencja Andrzejki gastroenterologiczne 2016 – wykład: „Manifestacje wątrobowe chorób hematoonkologicznych”, Warszawa, 26.11.2016;
 - Konferencja: „Nowości w leczeniu nowotworów układu chłonnego” - wykład: „Chłoniaki agresywne z komórek B”, „Opcje terapeutyczne w leczeniu chłoniaków z komórek B opornych i nawrotowych”, Warszawa, 31.03.2017;
 - VII Konferencja Edukacyjna Czasopisma Hematologia 2017 - wykład: „Mabthera podskórna – bezpieczeństwo, skuteczność, oszczędność czasu”, Gdańsk, 19-21.05.2017;
 - Konferencja „Chłoniaki - Post Lugano” – wykład: „Możliwości leczenia nawrotowego i opornego chłoniaka DLBCL”, Łódź, 18.11.2017;
 - Konferencja „Nowości w leczeniu nowotworów układu chłonnego: wykłady „Chłoniaki HGBCL i DE” oraz „Optymalizacja mobilizacji komórek krwiotwórczych”, Warszawa, 16.03.2018;
 - Konferencja „Pułapki w hematoonkologii” - wykład: „Chłoniak przewodu pokarmowego” Warszawa 18.10.2018;

- Konferencja „Postępy w leczeniu chłoniaków” - wykład: „Chłoniak z komórek płaszczu u osób młodszych”, Warszawa, 02.03.2019;
- XIV Konferencja Edukacyjna „Onkologia w Praktyce Klinicznej” - wykład: „Miejsce limfocytów chimerowych CD19 CAR-T w leczeniu chorych na nowotwory z komórek B”, współprzewodniczenie sesji „Nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego”, Warszawa, 08.03.2019;
- Konferencja „Nowości w leczeniu nowotworów układu chłonnego” - wykład: „Miejsce i potencjał komórek CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki”, „High grade B-cell lymphoma with MYC/BCL2/BCL6 rearrangements”, przewodniczenie sesji: „Chłoniaki agresywne”, Warszawa, 15.03.2019;
- Konferencja Poznań Lymphoma Day – wykład: „Dylematy leczenia pacjentów w podeszłym wieku - opis przypadku”, Poznań, 22-23.11.2019;
- Warsztaty SHAPE Workshop edycja 2. wykład: „Chłoniak strefy brzeżnej - Współczesne standardy terapeutyczne” 05.02.2020 (*on-line*);
- XV Konferencja Edukacyjna „Onkologia w Praktyce Klinicznej”- wykład: „Chłoniaki grudkowe”, Warszawa, 06.03.2020;
- Konferencja: „Nowości w leczeniu nowotworów układu chłonnego” - wykład „CAR-T-cell - Nowości”, 27.03.2020 (*on-line*);
- Letnie Spotkania Onkologiczne - wykład: „Chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego”, 28.07.2020 (*on-line*);
- Konferencja „Od eksperymentu do standardu w perspektywie ASH 2020” - wykład: „Terapia CAR-T – standard postępowania w chłoniakach”, 10.12.2020 (*on-line*);
- Spotkanie oddziału warszawskiego Sekcji Dermatologii Onkologicznej - wykład „Interdyscyplinarne leczenie chłoniaków skóry”, 14.10.2020 (*on-line*);
- Konferencja Naukowo- Szkoleniowa „Nowotwory układu limfoidalnego 2020” (*on-line*) - wykład: „Chłoniaki agresywne z dużych komórek B”, Warszawa, 18.12.2020;
- Konferencja: „Nowości w leczeniu nowotworów układu chłonnego” – wykład: „Miejsce autotransplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu chłoniaków”, 24.03.2021 (*on-line*);
- Letnie Spotkania Onkologiczne - wykład: „Immunoterapia w leczeniu DLBCL”, 24.08.2021 (*on-line*);
- Międzynarodowa Konferencja Transplantacyjna „Transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych w leczeniu High Grade B Cell Lymphoma - doświadczenia własne”, 17.10.2021 (*on-line*);
- Konferencja „Onkologia Geriatryczna w praktyce” - wykład „Hematoonkologia geriatryczna”, Warszawa, 19.11.2021;

- Konferencja „Leki innowacyjne w hematologii” – wykład: „Chłoniaki - o czym onkolog wiedzieć powinien - nowe terapie”, 02.12.2021 (*on-line*);
 - Konferencja firmy Gilead „Aktualne standardy postępowania w chłoniakach z komórek płaszczka – polska perspektywa”, Warszawa, 04.12.2021;
 - „Nowotwory układu limfoidalnego 2021 – State of art.” - wykłady „Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL), profilaktyka zajęcia ośrodkowego układu nerwowego” „Brentuximab w leczeniu pierwotnych chłoniaków skóry z limfocytów T”, 17.12.2021 (*on-line*);
 - Warsztaty „Lymphoma update- let’s play CAR-T” - wykłady „Leczenie chłoniaka z komórek płaszczka”, „Leczenie chłoniaków agresywnych z zajęciem OUN”, Poznań, 18.02.2022;
 - Konferencja „CAR-T Experts Forum” - wykład: „Miejsce CAR-T w wytycznych postępowania w chłoniakach agresywnych”, Warszawa, 11.03.2022;
 - Konferencja „Wyzwania i standardy w Hematologii” - wykład: „Optymalne leczenie starszych chorych na HGBL”, 15.03.2022 (*on-line*);
 - Konferencja: „Nowości w leczeniu nowotworów układu chłonnego 2022” - „Kierunki rozwoju terapii CAR-T w nowotworach układu chłonnego”, 18.03.2022 (*on-line*);
 - XII Konferencja Edukacyjna „Hematologia 2022” - wykład: „Chłoniak strefy brzeżnej - współczesne standardy terapeutyczne”, Gdańsk, 21.05.2022;
- f. Wykłady na konferencjach międzynarodowych:
- Konferencja EORTC-CTCL - prezentacja 3 przypadków z Mycosis fungoides, Kopenhaga, 07.09.2008;
 - Konferencja Europejskiego Instytutu Chłoniaka (the European Lymphoma Institute) - wykład: “DLBCL in elderly - Polish experience”, Bruksela, 05.02.2016;
 - XI Międzynarodowe Sympozjum Chłoniaka Hodgkina (ISHL - International Symposium on Hodgkin Lymphoma) - wykład: „Elderly cHL”, Kolonia, 28.10.2018;
 - European Union Expert Panel: Mantle cell lymphoma – wykład: “Mantle cell lymphoma - Polish experience”, 30.03.2022 (*on-line*);
 - Konferencja European Mantle cell lymphoma Network – wykład: “Outcome of mantle cell lymphoma Polish experience”, Sewilla, 27.10.2022;
- g. Czynny udział w polskich konferencjach i zjazdach:
- Konferencje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej,
 - Prezentacja ustna (5 prac jako pierwszy autor, 5 prac jako współautor);
 - Prezentacja plakatowa (2 prace jako pierwszy autor, 2 prace jako współautor);
 - Konferencje Polskiego Towarzystwa Onkologii,
 - Prezentacja ustna (1 praca jako pierwszy autor);

- Prezentacja plakatu 2 prace (1 praca jako pierwszy autor, 1 praca jako współautor);
- Konferencje Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego,
 - Prezentacja plakatu 7 prac (5 prac jako pierwszy autor, 2 prace jako współautor);
- Konferencje Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii,
 - Prezentacja ustna 2 prace (1 praca jako pierwszy autor, 1 praca jako współautor);
 - Prezentacja plakatu 9 prac (3 prace jako pierwszy autor, 6 prac jako współautor).
- h. Czynny udział w konferencjach i zjazdach międzynarodowych:
 - Konferencje Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO),
 - Prezentacja plakatu 4 prace (1 praca jako pierwszy autor, 3 prace jako drugi autor);
 - Publikacja bez prezentacji 8 prac (2 prace jako pierwszy autor, 6 prac jako współautor);
 - Konferencje Europejskiego Towarzystwa Onkologicznego (ESMO),
 - Prezentacja plakatu 6 prac (2 prace jako pierwszy autor, 4 prace jako współautor);
 - Konferencje Europejskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (EBMT),
 - Prezentacja ustna w 2013 r. (2 prace jako współautor);
 - Prezentacja plakatu 20 prac (12 prac jako pierwszy autor, 8 prac jako współautor);
 - Publikacja 1 praca (jako pierwszy autor)
 - Konferencje Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii (ASH),
 - Prezentacja ustna – 1 praca (jako współautor)
 - Prezentacja plakatu 6 prac (jako współautor)
 - Publikacje 11 prac (1 praca jako pierwszy autor, 10 prac jako współautor)
 - Publikacja bez prezentacji (1 jako pierwszy autor)
 - Konferencje Europejskiego Towarzystwa Hematologów (EHA – *European Hematology Association*),
 - Prezentacja plakatu 8 prac (jako współautor)
 - Publikacja (1 praca jako pierwszy autor);
 - Międzynarodowa Konferencja Chłoniakowa (ICML - International Conference on Malignant Lymphoma) w Lugano,
 - Prace ustne – 2 prace (jako współautor);
 - Publikacje – 8 prac (3 prace jako pierwszy autor, 5 prac jako współautor).

6.4. Inne osiągnięcia

6.4.1. Nagrody i wyróżnienia

Nagroda Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej - Złoty Krzyż Zasługi (22.02.2022)

Wyróżnienie dla TOP recenzenta czasopisma *Acta Haematologica Polonica* 2021/2022

6.4.2. Współpraca z Okręgową Komisją Bioetyczną w Warszawie

Od 2010 roku opiniowanie projektów badań klinicznych w zakresie onkologii, hematologii i chorób wewnętrznych – napisanie około 80 opinii dla Okręgowej Komisji Bioetycznej w Warszawie

6.4.3. Współpraca z Agencją Oceny Technologii Medycznych

Wydawanie opinii jako niezależny biegły z w zakresie oceny procedowanej technologii od 2017 r.

6.4.4. Recenzent czasopism

Acta Haematologica Polonica (MNiSW/MEiN 100 pkt.)

Cancer Medicine (IF: 4,71 pkt.)

Scientific Report (IF: 4,99 pkt.)

Annals of Lymphoma (IF: 1,71 pkt.)

Medical Oncology (IF: 3,71 pkt.)



.....
(podpis wnioskodawcy)

24.11.2022