UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4
tel. (071) 784-25-76 fax (071) 784-01-12

Wrocław, 20.08.2020

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Sarah Goldman-Mazur "Prognostic role of clinical and cytogenetic factors in multiple myeloma. Kliniczne i cytogenetyczne czynniki prognostyczne w szpiczaku plazmocytowym".

Mimo znaczącego postępu w diagnostyce i leczeniu szpiczaka plazmocytowego (multiple myeloma, MM) ustalenie optymalnego postępowania terapeutycznego wciąż jest wyzwaniem dla współczesnej hematologii, a choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna. Osiągnięcia biologii molekularnej i odkrycia coraz to nowych leków oraz czynników determinujących ich skuteczność sprawiają, że średni czas przeżycia chorych wydłuża się. Warto jednak zwrócić uwagę, że wprowadzanie nowych leków powoduje konieczność stałej walidacji dotychczas uznanych czynników prognostycznych. Jednym z podstawowych czynników rokowniczych u chorych na MM jest obecność określonych zmian cytogenetycznych. Część z nich np. trisomie wiążą się z korzystnym przebiegiem choroby, inne np. del17p mają wybitnie niekorzystne rokowanie. Aberracje dotyczące chromosomu 14 należą do najczęstszych zmian obserwowanych w MM. Zwykle jest to jednak t (11;14) rozpoznawana u ok. 15% chorych. Natomiast translokacje MAF t(14;16) oraz t(14;20) należą do rzadko stwierdzanych aberracji, które występują odpowiednio u ok. 4% i 1% pacjentów. Zmiany te uważane są za niekorzystne rokowniczo: t(14;16) jest uwzględniona w skali prognostycznej R-ISS i mSMART, natomiast t(14;20) w skali mSMART. Dotychczasowe dane kliniczne będące źródłem informacji o roli ww translokacji oparte są o badania na niewielkich grupach pacjentów, często leczonych

konwencjonalną chemioterapią, co nie odpowiada dzisiejszym standardom terapeutycznym. Wszystko to sprawia, że temat podjęty przez Doktorantkę jest ważny i niezwykle aktualny.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi cykl dwóch prac opublikowanych w renomowanych czasopismach hematologicznych: „A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. Am J Hematol 2020 oraz „Different MAS translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients" Leuk Lymph 2020. Łączny impact factor wynosi 9,6. W obydwu pracach Doktorantka jest pierwszym autorem.

Praca jest zredagowana bardzo starannie. Oprócz publikacji będących przedmiotem dysertacji doktorskiej zawiera wstęp, założenia i cel oraz podsumowanie wyników, a także streszczenie i piśmiennictwo. Do pracy załączone są oświadczenia współautorów o wkładzie w powstanie publikacji.

We wstępie Autorka syntetycznie przedstawia obraz kliniczny, czynniki rokownicze, oraz terapię szpiczaka plazmocytowego. Doktorantka skupia się nad rolą badań cytogenetycznych oraz omawia znaczenie poszczególnych aberracji ze szczególnym uwzględnieniem patologii chromosomu 14. Rozdział ten świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym i jest dobrym wprowadzeniem do przeprowadzonych badań.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i przejrzysty, właściwie charakteryzując hipotezę badawczą. Założeniami pracy jest ocena przeżycia (czasu wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia) u pacjentów z t(14;16) i t(14;20) a także ocena parametrów klinicznych i laboratoryjnych w badanej populacji. Dokonano także analizy przeżycia chorych z t(14;16) w porównaniu z grupą pacjentów z t(14;20).

Doktorantka podjęła się ambitnego zadania scharakteryzowania grup chorych na szpiczaka plazmocytowego z relatywnie rzadko występującymi aberracjami chromosomalnymi. Obydwie publikacje mają charakter retrospektywny co jest w pełni uzasadnione z racji „niszowego" charakteru badanej populacji. Ponadto wielu badaczy zwraca uwagę, że znakomite wyniki leczenia

osiągane w randomizowanych badaniach klinicznych rzadko znajdują odzwierciedlenie w codziennej praktyce klinicznej. Ostatnie dane z USA wskazują, że nawet do 70% chorych na MM nie spełniłoby kryteriów włączenia do najnowszych, najważniejszych badań klinicznych w tym wskazaniu z zastosowaniem takich leków jak daratumumab (badania CASTOR i POLLUX), karflizomib (ASPIRE) czy elotuzumab (ELOQUENT). Przyczyną tego zjawiska jest m.in. fakt, iż szpiczak jest chorobą ludzi starszych, którzy z racji schorzeń współistniejących zwykle nie spełniają wymagań ustalonych w próbach klinicznych. Tego rodzaju preselekcja pacjentów może mieć wpływ na uzyskane wyniki, które później stają się standardem w odniesieniu do całej populacji chorych. W związku z powyższym, aby uzyskać rzeczywisty obraz przebiegu i terapii szpiczaka plazmocytowego istnieje potrzeba analiz „real life" opartych na retrospektywnej analizie codziennej praktyce klinicznej.

Jestem przekonany, że badania stanowiące podstawę niniejszej pracy doktorskiej mogły zostać zrealizowane dzięki znaczącej pozycji międzynarodowej Promotora, który jest znanym w kraju i na świecie ekspertem w badaniach nad szpiczakiem plazmocytowym. W projekcie uczestniczyło bowiem aż 29 ośrodków z Polski, USA, Włoch, Hiszpanii, Izraela, Czech, Rumunii, Belgii i Hong Kongu. Uzyskano dane kliniczne 223 chorych z t (14;16) i 31 pacjentów z t(14;20). Materiał ten lek. med. Sarah Goldman-Mazur opracowała i rozwinęła twórczo w dwóch publikacjach. Są to jedne z największych opracowań w dotychczasowej literaturze dotyczące tego tematu.

Autorka wykazała niekorzystne znaczenie prognostyczne badanych translokacji w odniesieniu do PFS i OS. Ponadto u chorych t(14;16) zwraca uwagę dość agresywny przebieg choroby: u jednej czwartej stwierdzono cechy niewydolności nerek, a u ponad połowy występowała niedokrwistość albo zmiany osteolityczne. W obu rodzajach translokacji wykazano korzystny wpływ megachemioterapii wspomaganej ASCT.

Retrospektywny charakter pracy narzuca pewne ograniczenia dostępności danych. Autorka szczegółowo omawia je w podsumowaniu. Niedosyt budzi brak porównania PFS i OS do odpowiedniej grupy chorych bez badanych translokacji. Byłaby to z pewnością informacja o

kluczowym znaczeniu klinicznym Nie należy jednak tej uwagi taktować jako zarzutu gdyż heterogenność opracowywanych danych nie pozwoliły Doktorantce na wiarygodne dokonanie takiej oceny.

Rezultaty zostały poddane wszechstronnej analizie w podsumowaniu. Autorka sprawnie i kompetentnie omówiła wyniki własnych badań w kontekście prac innych autorów.

Wartością pracy jest zdefiniowanie obrazu klinicznego oraz udowodnienie niekorzystnego znaczenia rokowniczego t(14;16) i t(14;20) na dużej populacji pacjentów leczonych „nowymi" lekami tzn. inhibitorami proteasomów i lekami immunomodulującymi. Wyniki tych badań mają istotne implikacje kliniczne.

W realizacji pracy Doktorantka wykazał się dojrzałością naukową, umiejętnością korzystania z piśmiennictwa, planowania badań, ich realizacji z doborem odpowiednich metod badawczych oraz krytycznej analizy poczynionych obserwacji. Publikacje będące przedmiotem niniejszej rozprawy, które ukazały się w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, stanowią duży wkład w pogłębienie wiedzy o wpływie zmian cytogenetycznych na przebieg kliniczny szpiczaka plazmocytowego.

Podsumowując, przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Sarah Goldman-Mazur "Prognostic role of clinical and cytogenetic factors in multiple myeloma. Kliniczne i cytogenetyczne czynniki prognostyczne w szpiczaku plazmocytowym."stanowi samodzielne, oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na dużą teoretyczną wiedzę Doktorantki oraz umiejętność prowadzenia pracy naukowej. Tym samym praca ta spełnia metodologiczne i merytoryczne wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. med. Sarah Goldman-Mazur do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, z uwagi na jej nowatorski charakter, wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

Prof. dr hab. med. TOMASZ WRÓBEL
specjalista chorób wewnętrznych
HEMATOLOG
tel. 71 784 27 54 3621561