**Prof. dr hab. med. Jan Maciej Zaucha**
**Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii**
**Gdański Uniwersytet Medyczny**

**Gdańsk, 13.02.2023**

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych pt. „Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytowego" autorstwa lekarki Anny Suskiej pod promotorstwem prof. dr hab. med. Artura Jurczyszyna z Katedry Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego**

## 1. Uwagi ogólne

Przedstawiona do recenzji monografia „starego typu" liczy sobie 168 stron podzielonych typowo na 7 następujących rozdziałów: wstęp, cele pracy, metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski i piśmiennictwo. Dodatkowo rozprawa zawiera wykaz skrótów, rycin i tabel oraz aneks zawierający kwestionariusz dla grupy przypadków i dla grupy kontrolnej, streszczenie i podsumowanie w języku angielskim. Praca jest ilustrowana 38 rycinami oraz zawiera 54 tabele. Piśmiennictwo liczy 230 pozycji uszeregowanych zgodnie z kolejnością cytowań. Głównym celem pracy była ocena „zależności między ekspozycją na potencjalne czynniki ryzyka, a rozwojem szpiczaka plazmocytowego w grupie dorosłych w lach 2018-2021. Zawiera 3 cele szczegółowe: sporządzenie charakterystyki pacjentów z nowo-zdiagnozowanym szpiczakiem, sporządzenie analizy ekspozycji na poszczególne czynniki ryzyka rozwoju szpiczaka oraz analizę zależności między potencjalnymi czynnikami ryzyka a manifestacją kliniczną szpiczaka plazmocytowego w momencie rozpoznania. Wyniki pracy nie były do tej pory publikowane ani w czasopismach polskich ani anglojęzycznych.

## 2. Cele pracy

Najważniejszym etapem każdej pracy naukowej jest postawienie interesujących pytań badawczych. Uzyskane na nie odpowiedzi powinny poszerzyć wiedzę na temat szpiczaka plazmocytowego. Doktorantka w sumie postawiła aż 10 pytań badawczych. Odpowiedź na pierwsze z nich pozwoliło zrealizować pierwszy cel szczegółowy, odpowiedzi na kolejne 8, drugi cel szczegółowy zaś na ostatnie trzeci cel szczegółowy.

## 3. Wstęp pracy

Wstęp pracy powinien wyjaśnić czytelnikowi, dlaczego podjęto się realizacji pracy i omówić dotychczasową wiedzę na temat analizowanych problemów badawczych. Pierwsza część wstępu dotyczy epidemiologii i kryteriów rozpoznania szpiczaka plazmocytowego objawowego

i tlącego się, oceny stopnia zaawansowania choroby. Jest ona napisana właściwie choć brakuje w niej podsumowania dotyczącej obecnej wiedzy na temat prezentacji klinicznej szpiczaka. Fragment ten stanowiłby podstawą do dyskusji uzyskanych wyników polskich pacjentów. Druga część wstępu omawia znane czynniki ryzyka zachorowania na szpiczaka plazmocytowego: wiek, płeć, pochodzenie etniczne, wywiad rodzinny w tym rodzinne występowanie choroby. Brakuje jednak w tej części informacji na temat innych czynników, o które Autorka pytała w kwestionariuszu badania takie jak wdychanie par gazów, ekspozycja na pary rozpuszczalników organicznych lub farb i lakierów, ekspozycji na środki stosowane w rolnictwie do oprysku roślin, wdychanie pyłów metalowych wdychanie pyłu węglowego, kontakt z innymi chemikaliami, kontakt z asfaltem narażenie na promieniowanie jonizujące, magnetyczne, słoneczne. Innymi słowy nie ma żadnej informacji, dlaczego te a nie inne czynniki zostały ujęte w kwestionariuszu badania. Brakuje również informacji dlaczego wybrano takie a nie inne grupy chorób współistniejących jako potencjalnie wpływające na rozwój szpiczaka plazmocytowego. Podobna uwaga dotyczy stosowanych leków, narażenia na stres, stosowanie używek, oraz aktywność fizyczna przez okres co najmniej 6 miesięcy. Trzecia część wstępu dotycząca wyników leczenia, definicji wyleczenia, roli minimalnej choroby resztkowej, rokowania, przeżywalności przyczyn zgonów nie ma żadnego związku z celami pracy. Choć ciekawa i napisana poprawnie, i dowodząca wiedzy Doktorantki na temat szpiczaka plazmocytowego powinna być pominięta. Podsumowując wstęp tylko częściowo wprowadza w zagadnienia badawcze a szereg podanych informacji jest zbędnych nie ma bezpośredniego związku z prowadzonym badaniem. Doktorantka nie podała też żadnych hipotez badawczych, które chciała zweryfikować w trakcie badania.

**4. Metodyka, chorzy, grupa kontrolna, analiza statystyczna**

Liczebność grupy badanej obejmuje 274 osób z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym. Najważniejszym kryterium włączenia do grupy badanej był rozpoznanie objawowego szpiczaka plazmocytowego przed rozpoczęciem lub w trakcie prowadzenia leczenia pierwszej linii w latach 2018-2021. Uczestnicy badania wyrażali świadoma zgodę na udział w badaniu, które uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej UJ w 2018 i 2019 roku (kopia zgody Komisji nie jest dołączona do monografii). Rekrutacje do grupy badanej (zwanej mało fortunnie przez Doktorantkę „grupą przypadków") prowadzono w 20 ośrodkach hematologicznych w Polsce. W sumie zrekrutowano 274 chorych. Autorka nie podała jednak ilu chorych pochodziło z każdego ośrodka. Aby zrealizować cele badawcze Doktorantka zdecydowała się zrekrutować grupę kontrolną. Kryterium włączenia do grupy kontrolnej było zgłoszenie się do lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) na wizytę lekarską z jakiegokolwiek powodu - w domyśle nie z powodu szpiczaka plazmocytowego. Grupę kontrolną rekrutowano w 5 jednostkach POZ z czego 4 zlokalizowane były w samym Krakowie,

a jedno w Skale (miasto oddalone 20 km od Krakowa liczące 3800 mieszkańców). Autorka nie podała w jakim czasie była rekrutowana grupa kontrolna. Wybór grupy kontrolnej determinuje wartość naukową wielu uzyskanych wyników przez Autorkę ze względu na zastosowaną regresję logistyczną w analizie wyników. Przypadkowo lub źle dobrana grupa kontrolna generuje bowiem przypadkowy lub nieprawdziwy wynik. Przykładowo, jeśli w grupie kontrolnej wśród osób nie chorujących na szpiczaka trafiłyby się w większości osoby palące regresja logistyczna dowiedzie, że palenie papierosów chroni przed zachorowaniem na szpiczaka plazmocytowego. Jeśli chciałoby się zbadać, czy palenie papierosów wpływa na ryzyko zachorowania na szpiczaka wówczas grupę badaną stanowią osoby palące, a grupę kontrolną osoby niepalące, a w każdej z grup ocenia się częstość zachorowania na szpiczaka. Analiza regresji wykaże wówczas, czy palenie chroni czy jest obojętne lub czy zwiększa ryzyko zachorowania na szpiczaka pod warunkiem, że badane grupy nie różnią się w sposób istotny co do innych znanych cech wpływających na ryzyko zachorowania na szpiczaka. Powyższa uwaga dotyczy wielu badanych czynników w tym tych, które okazały się przełomowe według Autorki, takich jak uprawiania sportu, miejsca zamieszkania (duże miasto czy nie) czy wykształcenia. Pozostałe metody statystyczne zastosowane w pracy opisane na stronie 40 są właściwe.

**5. Wyniki**

Powyższe uwagi metodyczne determinują, które z uzyskanych wyników przez Autorkę przedstawiają wartość naukową. Na pewno część podsumowująca charakterystykę chorych na szpiczaka plazmocytowego taką wartość mają. Szczególnie ciekawy jest dokładny spis zawodów uprawianych przez chorych na szpiczaka, analiza stylu życia, w tym informacja ze aż 2/3 chorych nie podejmowało żadnej regularnej aktywności fizycznej. Interesująca jest Tabela 13 podsumowująca ekspozycję na czynniki środowiskowe, w tym ekspozycja na czynniki toksyczne. Byłoby ciekawe ilu chorych miało ekspozycji na więcej niż jeden czynnik toksyczny. Wątek chorób autoimmunologicznych poruszony w ankiecie przez Doktorantkę wydaje się niezwykle ciekawy, bowiem istotą chorób z autoagresji jest stałe pobudzenie układu immunologicznego co mogłoby skutkować częstszym występowaniem szpiczaka plazmocytowego w tej grupie chorych. Badania Autorki jednak raczej tej hipotezy nie potwierdzają. Najczęściej występującą chorobą z autoagresji była choroba Hashimoto 8,76%, co jest wynikiem bardzo podobnym do 7,5% wykazanym w niedawnej publikacji Hu i wsp z 2022 roku. Równie rzadko występowały choroby alergiczne (u 9% chorych) jeszcze rzadziej choroby infekcyjne z których najczęstsze to zakażenie wirusem HBV (2,9%) Częstość współwystępowania lub przebycia innej choroby nowotworowej wynosiło 6%. Doktorantka podjęła również próbę analizy czy przewlekłe przyjmowanie leków mogło wpłynąć na rozwój szpiczaka plazmocytowego – najczęściej przyjmowaną grupą leków były beta blokery (30%),

a następnie statyny, blokery kanałów wapniowych i inhibitory angiotensyny (około 15%) wreszcie 10% chorych przyjmowało przewlekle inhibitory pompy protonowej. Bardzo dokładnie przedstawiono wyniki badań laboratoryjnych – Autorka potwierdziła doniesienia innych, że najczęstszym odchyleniem w badaniach laboratoryjnych była niedokrwistość (40% chorych) oraz cechy uszkodzenia nerek (20% chorych) i hiperkalcemia (20% chorych). Większość chorych (60%) była rozpoznana w stopniu pośrednim (2) wg klasyfikacji R-ISS , 19 % w stopniu 1, a 22% w stopniu 3. Wyniki Doktorantki dowiodły, że tylko u 40% chorych były wykonane badania cytogenetyczne w momencie rozpoznania. Wśród 108 chorych u których wykonano te badania u 22 chorych stwierdzono aberracje wysokiego ryzyka z czego u 14 chorych z tego powodu zwiększono stopień zaawansowania choroby. Autorka duży fragment pracy poświęciła badaniom obrazowym – większość chorych miało wykonane tylko jedno badanie najczęściej (68%) nisko dawkową tomografią komputerową całego ciała. Zmiany osteolityczne wykryto u 2/3 chorych. Tabela 31 podsumowuje najczęstsze objawy zgłaszane przez chorych z czego trzy: osłabienie, bóle kostne i spadek tolerancji wysiłku zgłaszało niemal 70% chorych. Recenzentowi brakuje informacji jaka była mediana czasu od momentu pojawienia się objawów do momentu postawienia diagnozy. Niestety takiego pytania w kwestionariuszu zabrakło.

Jak wspomniano wcześniej wyniki analizy różnych zmiennych wpływających na rozwój szpiczaka plazmocytowego, w opinii recenzenta mają ograniczona wartość naukową z racji przyjętej metodologii. Przykładowo wykształcenie wyższe stwierdzono u 28% chorych na szpiczaka co jest zgodne z odsetkiem ludzi (23,1%) z wykształceniem wyższym w Polsce według danych z GUS z 2021 roku. Taki wynik sugeruje, że odsetek ludzi wykształconych wśród chorych na szpiczaka jest podobny jak w całym społeczeństwie. Już na podstawie tych danych można z dużym prawdopodobieństwem przypuszczać, że wykształcenie nie ma wpływu na rozwój szpiczaka plazmocytowego. Natomiast wyniki przestawione w Tabeli 33 sugerują, że wykształcenie wyższe zmniejsza ryzyko rozwoju szpiczaka plazmocytowego i dlatego np. wniosek nr 4 sugerujący ochronny wpływ wykształcenia średniego oparty na błędnie przeprowadzonej analizie wydaje się nietrafny. Kolejny przykład to chroniący wpływ mieszkania w dużym mieście, które działa ochronnie względem mieszkania na wsi. Wśród chorych na szpiczaka 35% mieszkało w mieście >50 tys. Z danych GUS z 2018 roku wynika ze 36% Polaków mieszkało w większych miastach. Tak zbieżne ze sobą wyniki sugerują, że mieszkanie w większym mieście nie chroni przed rozwojem szpiczaka plazmocytowego jak sugeruje Doktorantka w Tabeli 32 oraz we wniosku 3, który uznała za wynik przełomowy. Informacja, że grupa kontrolna pochodziła w większości z POZ z lokalizowanych w Krakowie może sugerować, że większość osób z grupy kontrolnej mieszkało w mieście powyżej 50 000 co tłumaczy uzyskany wynik. Podobnie można zinterpretować ochronny wynik uprawiania sportu na rozwój szpiczaka plazmocytowego. Są to jednak tylko przypuszczenia Recenzenta,

których nie można zweryfikować, ponieważ Autorka nie przedstawiła w pracy charakterystyki grupy kontrolnej. Dopiero w dyskusji Autorka podała, że istnieją istotne różnice między grupą kontrolną, a chorymi na szpiczaka, ale wspomniała jedynie o wieku wskazując, że niemal 2/3 pacjentów znajdowało się w przedziale wiekowym powyżej 60 roku życia, podczas gdy w grupie kontrolnej 62% stanowiły osoby poniżej 60 roku życia. Zupełnie zbędne w opinii Recenzenta są fragmenty pracy dotyczące wpływu stopnia wykształcenia na wyniki badań laboratoryjnych (Rysunek 11, 12, 13, 14, 15, 16, ,17 18, 19, 20, 21, 22, 23) z racji niemożności sensownego wyjaśnienia jak wykształcenie miałoby wpływać np. na wartość MCV krwinki czerwonej (Rys 12). Podobnie według Recenzenta analiza wpływu regularnego uprawiania sportu kiedykolwiek na wyniki badań laboratoryjnych u chorych na szpiczaka jest zbiorem wyników, w których uzyskano znamienności statystyczne wynikają z przypadku i nie mają żadnego racjonalnego uzasadnienia.

**6. Dyskusja**

Dyskusja liczy 27 stron i jest ciekawa, dowodząca bardzo dużej troski Doktorantki, aby przedstawione wyniki przedyskutować w jak najszerszym świetle. W niektórych jej fragmentach dyskusja uzyskanych wyników z wynikami innych badanych mogłaby być głębsza. Sumarycznie dyskusja zawiera wiele interesujących fragmentów i ciekawych informacji, które powinny raczej znaleźć się we wstępie. Jako przykład można podać fragment dyskusji w którym Doktorantka podaje występowanie dużych rozbieżności między wykonywanymi badaniami laboratoryjnymi w poszczególnych ośrodkach – dotyczy to np. gospodarki żelazowej, markerów obrotu kostnego, a także stężenia klas immunoglobulin. Dalej podaje, że tylko 1/3 ośrodków hematologicznych przeprowadziła pełną analizę stopnia zaawansowania pozwalającą na określenie skali R-ISS kończąc ten fragment opisem rolę R- ISS w planowaniu leczenia – ten fragment zdecydowanie powinien znaleźć się we wstępie, a nie w dyskusji – brakuje natomiast próby głębszej analizy, dlaczego tak mało chorych ma oznaczone R-ISS: czy wynika to z braku możliwości wykonywania tych badań (ośrodki akademickie vs regionalne) czy z innych. Drugi przykład – Doktorantka nie wykazała wpływu nadwagi i otyłości na rozwój szpiczaka (strona 59), natomiast duży fragment dyskusji jest poświęcony wyjaśnieniu, dlaczego otyłość zwiększa ryzyko występowania szpiczaka – według Recenzenta te bardzo ciekawe fragmenty dyskusji powinny się znaleźć we wstępie, zabrakło natomiast próby interpretacji, dlaczego polscy chorzy na szpiczaka plazmocytowego nie są otyli. Najlepiej Doktorantka dyskutuje wyniki analizy klinicznej i zgłaszanych objawów przez chorych na szpiczaka co dowodzi jej dużej wiedzy na temat tej choroby. W szczególności ciekawy jest fragment dyskusji dotyczący badań obrazowych. Pewne jednak zdziwienie Recenzenta budzi zdanie z dyskusji na stronie 98, że w przypadku pewnego rozpoznania szpiczaka ocena istnienia zmian osteolitycznych nie jest konieczna, ponieważ wcześniej

Doktorantka podkreśla wartość badań obrazowych w momencie rozpoznania choroby. Ciekawy fragment dyskusji dotyczy obecności w grupie chorych na szpiczaka relatywnie dużej grupy osób narażonych na środki ochrony roślin (rolnicy/ogrodnicy). Podobnie godny podkreślenia jest fragment dyskusji na stronnie 115 poświęcony częstszego występowania szpiczaka u chorych na anemię złośliwą. Wreszcie bardzo dojrzały jest fragment dyskusji dotyczący wpływu przebytych terapii i aktualnego leczenia przewlekłego na rozwój szpiczaka. W tym miejscu warto podkreślić dystans Autorki do niektórych uzyskanych wyników np. we wniosku 8 Autorka podaje, że uzyskany wynik niekorzystnego działania inhibitorów pompy protonowej jest kontrowersyjny i sprzeczny z wynikami innych.

**7. Wnioski**

Autorka w pracy przedstawiła 10 wniosków, z czego 9 znajduje uzasadnienie w wynikach zawartych w pracy. Wnioski 1 i 2 nawiązują do 1 celu pracy, wnioski 3, 4, 5, 6, 7 i 8, których wartość naukowa przedyskutowano powyżej nawiązują do celu 2 pracy. Nie znalazłem żadnego wniosku, który by nawiązywał do 3 celu pracy. Dziesiąty wniosek nie jest formalnie wnioskiem a jedynie podsumowaniem wcześniejszych wniosków.

**8. Piśmiennictwo**

Jest niezwykle bogate (230 pozycji). Piśmiennictwo jest cytowane w sposób właściwy.

**9. Uwagi porządkowe- stylistyka**

Praca jest napisana bardzo starannie, bez żadnych istotnych błędów redakcyjnych

**10. Podsumowanie**

Po stronie niewątpliwych zalet pracy:

- praca przedstawia szczegółowo charakterystykę kliniczną dużej grupy współcześnie diagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytowego w Polsce z zastosowaniem nowoczesnych metod diagnostycznych. Wypełnia tym samym istotną lukę badawczą w tym obszarze badawczym;
- zwraca uwagę na potencjalne czynniki ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytowego w Polsce;
- wyniki przedstawione są jasno, uzupełnione są zwięzłymi tabelami i rycinami;
- praca jest napisana ciekawie stanowi istotny wkład w poznanie charakterystyki klinicznej polskich chorych na szpiczaka plazmocytowego;
- praca dowodzi dużej wiedzy doktorantki na temat szpiczaka plazmocytowego

Uwagi krytyczne do pracy szczegółowo omówiłem powyżej.

W konkluzji stwierdzam, że mimo krytycznych uwag dotyczących zastosowanej metodologii i wynikających z tego konsekwencji interpretacyjnych uzyskanych wyników praca spełnia w pełni wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora. Stanowi ona oryginalny wkład co do wiedzy na temat chorych na szpiczaka plazmocytowego i w sposób przekonywujący ukazuje umiejętności wymagane od pracownika nauki. Dlatego wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego, aby dopuścić lek. Annę Suską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. med. Jan Maciej Zaucha

prof dr hab Jan Maciej Zaucha
specjalista chorób wewnętrznych
hematologii i transplantologii klinicznej
PWZ 5952400