

Prof. dr hab. med. Iwona Hus

Klinika Hematologii

Państwowy Instytut Medyczny MSWiA

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Moniki Małgorzaty Adamskiej pt. „Ocena wyników leczenia oraz profilu zmian genetycznych występujących u pacjentów z nowotworami mieloidalnymi oraz ostrymi białaczkami szpikowymi” przygotowanej pod kierunkiem prof. dr hab. med. Lidii Gil

Nowotwory układu krwiotwórczego to heterogenna grupa chorób o odmiennym obrazie klinicznym, rokowaniu i leczeniu. Najgorsze rokowanie wiąże się z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, w szczególności wtórnej, występującej na podłożu nowotworów mielodysplastycznych lub/i po wcześniejszym leczeniu cytotoksycznym. Najczęściej występują natomiast nowotwory dysplastyczne (MDS), wśród których wyróżniamy MDS niższego ryzyka (*low-risk* MDS; LR MDS), gdzie problemem klinicznym jest najczęściej niedokrwistość a celem terapii jest uzyskanie niezależności od transfuzji oraz MDS wyższego ryzyka (*high-risk* MDS; HR MDS), gdzie problemem klinicznym jest transformacja do ostrej białaczki. Obowiązująca klasyfikacja zarówno ostrych białaczek szpikowych jak i nowotworów mielodysplastycznych oparta jest występowaniu określonych zaburzeń genetycznych, które w największym stopniu decydują o rokowaniu i wpływają na wybór metody terapii. Stanowią one również coraz częściej cel nowoczesnych terapii ukierunkowanych molekularnie. Celem rozprawy doktorskiej lek Moniki Adamskiej było opracowanie charakterystyki klinicznej chorych na wtórne ostre białaczki szpikowe występujące u chorych poddawanych wcześniejszej (AML-pCT,) w tym u chorych po leczeniu raka piersi (AML-pCT BC), białaczki na podłożu mielodysplazji (AML-MR) oraz LR-MDS z uwzględnieniem profilu zmian genetycznych oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Cele szczegółowe obejmują charakterystykę zaburzeń molekularnych i cytogenetycznych w badanych grupach chorych, analizę przydatności klinicznej pirosekwencjonowania i sekwencjonowania nowej generacji (NGS), a także analizy przeżycia oraz ocenę czynników wpływających na przeżycie i analizę częstości

powikłań leczenia (infekcyjnych, toksycznych i choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. W mojej opinii tak sformułowane założenia są bardzo istotne przede wszystkim w aspekcie praktycznej kliniki klinicznej, ale również w kontekście określenia nowych celów dla badań klinicznych i przedklinicznych, pokazując najważniejsze „niespełnione potrzeby medyczne” w badanych grupach chorych.

W skład rozprawy doktorskiej lek. Moniki Adamskiej wchodzi trzy prace oryginalne i jeden opis przypadku klinicznego:

1 Adamska M, Kowal-Wiśniewska E, Przybyłowicz-Chalecka A, Barańska M, Łojko-Dankowska A, Joks M, Kanduła Z, Jarmuż-Szymczak M, Gil L. Clinical outcomes of therapy-related acute myeloid leukemia: an over 20-year single-center retrospective analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2023 Jan 24;133(1):16344. doi: 10.20452/pamw.16344. IF- 4.8 MNiSW- 200 pkt.

2. Adamska M, Kowal-Wiśniewska E, Barańska M, Przybyłowicz-Chalecka A, Łojko-Dankowska A, Joks M, Jarmuż-Szymczak M, Gil L. Acute Myeloid Leukemia Post Cytotoxic Therapy in Breast Cancer Survivors Over 23 Years of Single Center Analysis. *J Clin Med.* 2024 Feb 8;13(4):989. doi: 10.3390/jcm13040989. IF- 3.9 MNiSW- 140 pkt. 9

3. Adamska M, Kowal-Wiśniewska E, Czerwińska-Rybak J, Kiwerska K, Barańska M, Gronowska W, Loba J, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wasilewska E, Łanocha A, Jarmuż-Szymczak M, Gil L. Defining the mutational profile of lower-risk myelodysplastic neoplasm patients with respect to disease progression using next-generation sequencing and pyrosequencing. *Contemp Oncol (Pozn).* 2023;27(4):269-279. doi: 10.5114/wo.2023.135365. IF- 1.8 MNiSW- 70 pkt.

4. Adamska MM, Kowal-Wiśniewska E, Kiwerska K, Ustaszewski A, Czerwińska-Rybak J, Kanduła Z, Wojtaszewska M, Barańska M, Pruchniewski Ł, Lewandowski K, Jarmuż-Szymczak M, Gil L. New genetic variants of TET2 and ASXL1 identified by next generation sequencing and pyrosequencing in a patient with MDS-RS-MLD and secondary acute myeloid leukemia. *Cent Eur J Immunol.* 2021;46(4):524-530. doi: 10.5114/ceji.2021.111166. IF- 1.634 MNiSW- 70 pkt.

Wszystkie cztery prace zostały opublikowane w renomowanych czasopismach z IF i we wszystkich Doktorantka jest pierwszym autorem.



W pierwszej publikacji przeprowadzono szeroką analizę retrospektywną wszystkich chorych na AML leczonych w Klinice Hematologii w Poznaniu w latach 2000–2021 i stwierdzono 60 przypadków (8,1%) t-AML (w tym u 63,4% zdiagnozowano wcześniej guzy lite). Warto podkreślić długi zakres czasowy zbieranych danych, co umożliwiło zebranie stosunkowo dużej grupy chorych na tę rzadką postać AML. Niekorzystne zmiany genetyczne w postaci złożonego kariotypu (CK) i delecji 17p13 wykryto odpowiednio u 26,8% i 26,7% pacjentów z t-AML, podczas gdy mutacje FLT3-ITD i TP53 wystąpiły odpowiednio u 15,4% i 12,5% pacjentów z t-AML. Mediana OS i PFS wyniosła odpowiednio 13 i 8 miesięcy. Wyniki przeżycia były lepsze u pacjentów, którzy byli poddani allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych (allo-HSCT) niż u pacjentów leczonych wyłącznie intensywną chemioterapią (mediana OS, odpowiednio 47 vs 7 miesięcy;). U chorych na ostrą białaczkę promielocytową związaną z terapią mediana OS nie została osiągnięta, gorsze wskaźniki przeżycia odnotowano w przypadku CK niż w przypadku nie-CK t-AML (mediana OS, 6 vs 24 miesiące). Dane z praktyki klinicznej potwierdziły zatem znaczenie allo-HSCT jako jedynej szansy na poprawę rokowania u chorych na t-AML z niekorzystnym profilem genetycznym.

W kolejnej pracy z cyklu Doktorantka podjęła temat analizy czynników ryzyka genetycznego wyników klinicznych leczenia chorych na AML-pCT zdiagnozowanej po wcześniejszej chemioterapii raka piersi. Złożony kariotyp (CK) stwierdzono u 23,8% pacjentów. Wskaźniki przeżycia całkowitego były istotnie gorsze u chorych z CK. Mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 40 miesięcy, przy czym wyniki przeżycia były lepsze po leczeniu allo-HSCT w porównaniu z samą chemioterapią (mediana OS: 47 w porównaniu z 7 miesiącami). Ogólnie, pacjenci z AML-pCT po leczeniu raka piersi cechowali się niekorzystnym ryzykiem genetycznym i gorszymi wskaźnikami przeżycia. Pacjentów, o ile to możliwe należy kwalifikować do allo-HSCT. Wyniki badań Doktorantki mają istotne znaczenie kliniczne z powodu częstego występowania raka piersi. Ponadto, coraz lepsze wyniki leczenia guzów litych wpływają na zwiększenie liczby chorych zagrożonych wtórnymi białaczkami.

Celem badań opisanych w trzeciej publikacji było określenie profilu mutacji u chorych na nowotwory mielodysplastyczne o niższym ryzyku (LR-MDS) stanowiących większość MDS przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (NGS), sekwencjonowania Sangera (SSeq) i pirosekwencjonowania. Wyniki wykonanych analiz sugerują zastosowanie metody NGS w czasie rozpoznania MDS oraz w

przypadku podejrzenia progresji do AML-MR Pirosekwencjonowanie jest natomiast przydatnym narzędziem do monitorowania wcześniej wykrytych zmian w trakcie trwania choroby. Ważną obserwacją w kontekście jakości życia chorych jest stwierdzenie, że krew obwodowa i ślina pacjentów mogą służyć jako materiał alternatywny do szpiku kostnego w monitorowaniu pacjentów LR-MDS z ryzykiem progresji do AML-MR.

W czwartej publikacji cyklu Autorzy przedstawili opis przypadku - interesujący z uwagi długi – 10-letni czas obserwacji klinicznej pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem LR-MDS, a następnie z progresją do AML-MR. Ponadto przeprowadzono analizę genetyczną próbek pobranych w czasie okresu obserwacji w 5-ciu punktach czasowych (5 próbek BM, 1 próbka PB, 2 próbki SAL). W pracy potwierdzono użyteczność SAL i PB, jako alternatywy do BM w monitorowaniu LR-MDS/AML-MR. W powyższej pracy opisano po raz pierwszy 3 mutacje występujące w MDS nieraportowane w bazie COSMIC. Wykazano przydatność NGS w opisywaniu profilu mutacji występujących u pacjentów oraz pirosekwencjonowania do monitorowania wykrytych zmian u pacjentów z LR-MDS/AML-MR.

Zakończenie rozprawy stanowią cztery wnioski, wynikające bezpośrednio z przeprowadzonych badań, które stanowią próbę odpowiedzi na pytania zawarte w celu pracy, podsumowanie przeprowadzonych analiz i wytyczenia kierunku dalszych badań.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek Moniki Adamskiej pt. „Ocena wyników leczenia oraz profilu zmian genetycznych występujących u pacjentów z nowotworami mieloidalnymi oraz ostrymi białaczkami szpikowymi” spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2020r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022 poz. 574). We wszystkich czterech publikacjach dr Monika Adamska jest pierwszym autorem i wszystkie zostały opublikowane w czasopiśmie z IF. Badania wykonane w ramach pracy doktorskiej przyniosły cenne obserwacje, przede wszystkim kliniczne dotyczące przebiegu i rokowania i terapii wtórnych ostrych białaczek szpikowych oraz MDS. Mają również istotną wartość poznawczą w odniesieniu do diagnostyki i profilu molekularnego nowotworów mieloidalnych. Doktorantka wykazała się zarówno wiedzą teoretyczną jak również umiejętnością przeprowadzenia prac badawczych i wnikliwej analizy ich wyników. Z uwagi na powyższe mam zaszczyt i przyjemność przedłożyć Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

wniosek o dopuszczenie lek. Moniki Adamskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoką wartość naukową publikacji wchodzących w skład rozprawy wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Wenera 15.01.2025

Jacek Uls

