

**Recenzja rozprawy**  
**na stopień doktora nauk medycznych**  
**lek. Moniki Małgorzaty Adamskiej**  
**pt " Ocena wyników leczenia oraz profilu zmian genetycznych występujących u**  
**pacjentów z nowotworami mieloidalnymi oraz ostrymi białaczkami szpikowymi „**

Zgodnie z uchwałą Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy mam zaszczyt przedstawić swoją opinię.

**1. Wartość celu badawczego**

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i ostre białaczki szpikowe (*AML – acute myeloid leukemia*) stanowią heterogenną grupą chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, powstającą w procesie transformacji nowotworowej komórki macierzystej we wczesnych stadiach hematopoezy. Pomimo identyfikacji pewnych czynników ryzyka – m.in. narażenia na benzen, pestycydy, rozpuszczalniki organiczne, promieniowanie jonizujące, wcześniejszą chemioterapię, etiologia MDS i AML pozostaje niewyjaśniona. Wg hipotezy "dwóch uderzeń" (two-hit model) wyindukowanie rozrostu mieloidalnego jest spowodowane współistnieniem określonych zmian genetycznych w prekursorowej komórce mieloidalnej: mutacji klasy I, do której dochodzi w wyniku aktywacji kinaz tyrozynowych lub dysregulacji szlaków komunikacji wewnątrzkomórkowej (np. BCR-ABL, FLT3, c-KIT, RAS) i mutacji klasy II – powodującej zmiany w genach czynników transkrypcyjnych (np. CBF $\beta$ , RUNX, MECOM, PML). Udowodniono ponadto udział mutacji w genach białek kontrolujących mechanizmy regulacji epigenetycznej - metylacji DNA i acetylacji histonów (np. TET2, DNMT3A, ASXL1, EZH2). Znaczenie mają również zaburzenia genetyczne występujące w procesach angiogenezy, adhezji i samoodtwarzania. Można więc przyjąć, że pojawienie się zaburzeń genetycznych, na różnych etapach leukemogenezy ma kluczowe znaczenie dla rozwoju choroby, a liczba takich zmian, ich

rodzaj i konstelacja u danego chorego ma istotne znaczenie dla przebiegu choroby i jest powszechnie uznawanym czynnikiem prognostycznym.

Głównym celem przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej lekarz Moniki Adamskiej była charakterystyka kliniczna z uwzględnieniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz profilu zmian genetycznych u chorych na AML-pCT (AML-pCT - ostra białaczka szpikowa wtórna do terapii cytotoksycznej ang. *acute myeloid leukemia post cytotoxic therapy*), AML-pCT po raku piersi (BC rak piersi, ang. *breast cancer*), AML-MR (ostra białaczka szpikowa z mielodysplazją (ang. *acute myeloid leukemia myelodysplasia-related*) oraz LR-MDS (MDS niskiego ryzyka, ang. *lower-risk MDS*), leczonych w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Doktorantka otrzymała za zadanie przeprowadzenie charakterystyki klinicznej, analizy przeżycia oraz ocenę czynników wpływających na przeżycie chorych należących do w/w grup, ponadto ocenę zaburzeń molekularnych i cytogenetycznych we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów oraz określenie częstości mutacji genu *TP53* / *del17p* wśród grupy pacjentów z AML-pCT.

Kolejnym zadaniem Doktorantki było badanie przydatności klinicznej pirosekwencjonowania oraz sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w monitorowaniu pacjentów z MDS oraz AML-MR i ocena przydatności klinicznej genotypowania śliny oraz krwi obwodowej pacjentów z MDS oraz AML-MR w porównaniu z badaniem szpiku.

Doktorantka podjęła się również analizy częstości występowania powikłań leczenia: infekcyjnych, toksycznych oraz wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w wybranych grupach pacjentów.

Tak więc, problemy i pytania postawione przez Doktorantkę były klinicznie bardzo ważne, naukowo, u chorych na rozrosty mieloproliferacyjne, niedostatecznie opracowane.

## **2. Znaczenie naukowe i praktyczne przeprowadzonych badań**

Pierwsza publikacja oryginalna miała na celu określenie wyników leczenia oraz charakterystykę molekularną pacjentów z AML-pCT. Spośród 743 pacjentów z AML leczonych w latach 2000-2021 u 8.1% (n=60) rozpoznano AML-pCT (63.4% po uprzednim leczeniu nowotworów litych [ST], 36.6% po uprzednim leczeniu nowotworów hematologicznych [HN]). Na podkreślenie zasługuje duża grupa chorych poddanych ocenie, bardzo szczegółowa i wieloaspektowa analiza materiału oraz wysokiej jakości dokumentacja

ośrodka, umożliwiającą przeprowadzenie tak szerokiej, retrospektywnej analizy. Określono przydatność skali ryzyka cytogenetyczno-molekularnego ELN2017, wykonano oznaczenia obecności genu *TP53* i/lub delecji 17p na retrospektywnie zgromadzonym materiale, określono czynniki rokownicze wpływające na czas całkowitego przeżycia (OS) i na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u pacjentów z AML-pCT. Wykonano analizę powikłań leczenia: infekcyjnych, toksycznych i choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) oraz przeprowadzono analizę przyczyn zgonów.

Najczęstszymi nowotworami pierwotnymi w tak zdefiniowanej kohorcie były: rak piersi (30%) oraz chłoniak Hodgkina (11.7%). Doktorantka wykazała, że najczęściej występującymi zaburzeniami cytogenetycznymi był kariotyp złożony (complex karyotype, CK) (26.8%) i delecja 17p/mutację genu *TP53* (32.6%). Według skali ryzyka cytogenetyczno-molekularnego ELN2017 blisko 61% chorych klasyfikowała się do grupy ryzyka niekorzystnego .

W jednoczynnikowej analizie regresji, czynnikami korzystnie wpływającymi na OS były: zastosowanie w czasie leczenia chemioterapii (chemotherapy, CTH), przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHCT), wiek poniżej 64 roku życia, płeć żeńska, osiągnięcie CR1 po leczeniu indukującym, brak obecności CK. W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa dłuższy czas OS osiągalni chorzy leczeni z alloHCT, natomiast neutrofilia w momencie diagnozy wiązała się z krótszym czasem całkowitego przeżycia.

Wysunięte wnioski są klinicznie ważne, statystycznie bardzo dobrze udokumentowane i przekładają się na bezpośrednią korzyść kliniczną

Druga praca oryginalna miała na celu analizę wyników leczenia oraz określenie charakterystyki molekularnej pacjentów z AML-pCT po leczeniu raka piersi (breast cancer, BC). Doktorantka poddała analizie 28 pacjentek (spośród 847 pacjentów z AML i 80 pacjentów z AML-pCT) leczonych w Klinice Hematologii w Poznaniu w latach 2000-2023. Z powodu BC wszystkie pacjentki były poddane leczeniu chirurgicznemu, a następnie przeszły leczenie cytostatyczne ( 25%), cytostatyczne + RTG terapię ( 42%) bądź RTG terapię (28,6%). 57.1% kobiet otrzymywało leczenie hormonalne. Na 6 pacjentek, u których badane były mutacje germinalne u 2 potwierdzono obecność germinalnych mutacji: 2 mutacje genu *CHEK2* oraz 1 mutację genu *PALB2*.

Wśród pacjentek z AML-pCT intensywną chemioterapię przeprowadzono u 20 kobiet, natomiast procedurę alloHCT u 12 pacjentek.

Najczęstszymi zaburzeniami cytogenetycznymi wśród kobiet z AML-pCT po BC były delecja 17p13 (23.8%) oraz kariotyp złożony (CK) (19.0%), u 17.6% pacjentek wykazano mutację genu *FLT3-ITD*.

Wykazano istotne różnice mediany OS w zależności od zastosowanego leczenia AML-pCT po BC, zależnie od występowania lub nie, kariotypu złożonego, Według klasyfikacji ryzyka genetycznego ELN2022, 54,3% pacjentek z AML-pCT po BC spełniała kryteria podgrupy ryzyka niekorzystnego.

Jednoczynnikowa analiza regresji Cox'a wykazała, że zastosowanie alloHCT w leczeniu, oraz podtyp AML-pCT-MR po BC były czynnikami wpływającymi na OS. W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa, leczenie alloHCT wiązało się z dłuższym całkowitym czasem przeżycia.

Doktorantka przeanalizowała unikatową, dużą grupę chorych na rozrosty mieloproliferacyjne wydudukowane chemioterapią z powodu raka piersi. Analiza jest bardzo wszechstronna i obejmuje poza w/w parametrami powikłania narządowe, infekcyjne i przyczyny zgonów. Jest to opracowanie wnoszące nowe, dobrze udokumentowane informacje dotyczące przebiegu nowotworów hematologicznych u kobiet leczonych z powodu raka piersi.

Celem trzeciego eksperymentu było zdefiniowanie profilu mutacji występujących u pacjentek z LR-MDS z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji (Next-generation sequencing, NGS), oraz pirosekwencjonowania. Badaniem objęto 30 pacjentów z MDS diagnozowanych w hematologicznych ośrodkach Polskiej Grupy Białaczkowej hospitalizowanych w latach 2014 - 2021, Progresa do AML-MR wystąpiła u 13% pacjentów, 43.5% chorych w momencie diagnozy LR-MDS była klasyfikowana jako podtyp MDS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD). Kariotyp prawidłowy stwierdzono u 44,4% badanych, najczęściej obserwowanym zaburzeniem cytogenetycznym była delecja chromosomu 5 (40.0%). Obecność 5 mutacji wykrytych w szpiku, zostało potwierdzonych w ślinie pacjentów. Opisano 4 mutacje, wcześniej nie raportowane w MDS. Po uwzględnieniu wykrytych mutacji, wszystkich pacjentów z AML-MR na bazie wcześniejszego LR-MDS, zakwalifikowano do podgrupy ryzyka niekorzystnego.

Czwarta praca jest interesującą 10-letnią obserwacją pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem LR-MDS, a następnie z progresją do AML-MR wraz z analizą genetyczną próbek pobranych w 5-ciu momentach choroby. W chwili rozpoznania LR-MDS u pacjenta rozpoznano 4 mutacje, w momencie progresji do AML-MR wystąpiła piąta mutacja. W pracy opisano po raz pierwszy 3 mutacje występujące w MDS nieraportowane w bazie COSMIC. Wykazano przydatność NGS w opisywaniu profilu mutacji oraz pirosekwencjonowania, do monitorowania wykrytych zmian u pacjentów z LR-MDS/AML-MR.

Badania Doktorantki potwierdziły, że u chorych na AML-pCT i kobiet z AML-pCT po BC występują niekorzystne zmiany cytogenetyczne i molekularne, co oznacza, że pacjenci ci winni być szybko poddani megachemioterapii wspomaganej alloHCT. Autorskim osiągnięciem Doktorantki jest opisanie 4 nieraportowanych wcześniej mutacji genu TP 53 wśród chorych na AML-pCT oraz 7 nieraportowanych wcześniej mutacji u pacjentów z MDS.

Dobór i liczebność badanych grup w przedstawionych pracach jest satysfakcjonująca, Zastosowane metody statystyczne są prawidłowo zaprogramowane, analiza kliniczna jest wszechstronna, wnikliwa i daje odpowiedź na problemy ujęte w celach pracy

Na przeprowadzenie badań Autorka uzyskała zgody (Nr Uchwał: 563/14; 211/19; 1040/19) Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Doktorantka załączyła oświadczenia wszystkich współautorów dotyczące ich udziału w powstawaniu poszczególnych prac.

### 3. Redakcja pracy

Przedłożona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych składa się z 4 publikacji stanowiących cykl monotematycznych prac, w których w Doktorantka jest pierwszym autorem. Cykl stanowią 3 prace oryginalne i jeden opis przypadku, wszystkie publikacje w języku angielskim, opublikowane w recenzowanych czasopismach.

Łączna punktacja prac włączonych do cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską wynosi 480 pkt MNiSW, Łączny współczynnik wpływu (Impact Factor, IF): 12.134.

Są to:

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

IF- 4.8 , MNiSW- 200 pkt.

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

IF- 3.9 MNiSW- 140 pkt.

**Defining the mutational profile of lower-risk myelodysplastic neoplasm patients with respect to disease progression using next-generation sequencing and pyrosequencing.** 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. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2023;27(4):269-279. doi: 10.5114/wo.2023.135365.

IF- 1.8 , MNiSW- 70 pkt.

**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.**

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. *Cent Eur J Immunol*. 2021;46(4):524-530. doi: 10.5114/ceji.2021.111166.

IF- 1.634 , MNiSW- 70 pkt.

W dyskusjach zamieszczonych w opublikowanych pracach lekarz Monika Adamska wszechstronnie omawia wyniki swoich badań w odniesieniu do prac innych autorów zajmujących się podobnymi problemami badawczymi. Autorka wykazała się znakomitą znajomością problemów dotyczących zaburzeń genetycznych i molekularnych i ich znaczenia rokowniczego u chorych na zespoły mielodysplastyczne i ostre białaczki szpikowe, wtórne do przebytej chemioterapii, zwłaszcza u kobiet po leczeniu raka piersi. Rozprawa doktorska lekarz Moniki Adamskiej jest naturalną konsekwencją zainteresowania Doktorantki problemami zaburzeń genetycznych. W czasie studiów otrzymała grant naukowy i rozpoczęła współpracę badawczą z Instytutem Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu. W czasie studiów doktoranckich otrzymała Duży Grant Badawczy Szkoły Doktorskiej UMP. W grudniu 2021 zaprezentowała na międzynarodowej konferencji “63rd ASH Annual Meeting and Exposition” w Atlancie (USA) wyniki swoich badań dotyczących przebiegu klinicznego t-AML w odniesieniu do zaburzeń genetycznych (“Clinical Outcome of t-AML with Respect to Genetic Abnormalities and Treatment Intensity - Single Center Analysis over the Past Two Decades”).

O doświadczeniach ośrodka świadczą prace dotyczące zaburzeń genetycznych u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne opublikowane m.in. w *Central European Journal of Immunology*.

Wnioski wynikają z wykonanych badań, są w pełni uzasadnione i klinicznie ważne. Autorka cytuje prace głównie angielskojęzycznych autorów, z uwzględnieniem najnowszego piśmiennictwa.

Do cyklu publikacji Autorka zamieściła krótkie streszczenie przeprowadzonych badań, które zawiera Wstęp, Założenia rozprawy doktorskiej, Omówienie prac włączonych do cyklu, Wnioski, Bibliografię, Publikacje będące przedmiotem rozprawy doktorskiej, Oświadczenia współautorów, Zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Finansowanie pracy badawczej, Dorobek naukowy Autora (łączna wartość IF 18,189; łączna wartość punktacji MEiN 777pkt), Streszczenie w języku polskim i Streszczenie w języku angielskim.

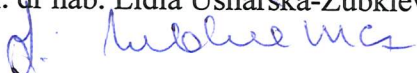
### **Wniosek końcowy**

Oceniając rozprawę doktorską lekarz Moniki Adamskiej pragnę stwierdzić, że nie mam żadnych zastrzeżeń merytorycznych odnośnie założeń, celu podjętych badań i zastosowanych metod badawczych. Uzyskane wyniki badań są interesujące, niezwykle wartościowe, mogą implikować korzyści kliniczne, pozwalają na wysunięcie wniosków odpowiadających postawionym założeniom, wnoszą nowe informacje do wiedzy dotyczącej ważnego problemu zaburzeń genetycznych i molekularnych u chorych na mieloproliferację, znaczenia rokowniczego zaburzeń genetycznych, ich udziału w odpowiedzi terapeutycznej. Przeprowadzone badania uzasadniają zastosowanie megachemioterapii i alloHCT, jako terapii istotnie zwiększającej całkowity czas przeżycia u chorych na ostrą białaczkę szpikową z mielodysplazją, ostrą białaczką szpikową wtórną do terapii cytostatycznej i ostrą białaczkę szpikową wtórną do terapii cytostatycznej w przebiegu raka piersi.

Przedstawiona do recenzji praca lekarz Moniki Adamskiej spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą z dn. 20 lipca 2018r „Prawo o szkolnictwie wyższymi nauce” art. 187, ma charakter poznawczy i duże implikacje kliniczne. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Kapitulie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wysoce pozytywną recenzję pracy, z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Moniki Adamskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz

Wrocław, 21. 01. 2025r



Prof. dr hab. n. med. L. Usnarska-Zubkiewicz  
Specjalista chorób wewnętrznych  
Specjalista hematolog  
Specjalista transplantolog  
8474971

Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz  
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku  
Wrocław, ul Pasteura 4, Tel. 71 784 25 76

---

**Wniosek o wyróżnienie rozprawy  
na stopień doktora nauk medycznych  
lek. Moniki Adamskiej**

**pt ” pt ” Ocena wyników leczenia oraz profilu zmian genetycznych występujących u pacjentów z nowotworami mieloidalnymi oraz ostrymi białaczkami szpikowymi „**

Doktorantka spełnia kryteria wymagane do wyróżnienia rozprawy doktorskiej. Wyniki badań zostały opublikowane w formie prac oryginalnych w recenzowanych czasopismach naukowych: 3 prace oryginalne i jeden opis przypadku, wszystkie publikacje w języku angielskim,


Łączna punktacja prac włączonych do cyklu publikacji stanowiących rozprawę dokorską wynosi 480 pkt MNiSW, Łączny współczynnik wpływu (Impact Factor, IF): 12.134, w tym 4 publikacje z IF, punktacja MNiSW odpowiednio 200, 140, 70 i 70 pkt, Jednocześnie biorąc pod uwagę:

1. Wartość merytoryczną pracy
2. Nowoczesną metodykę badań
3. Ogromny wkład pracy włożony w wykonanie oznaczeń i staranne opracowanie rozprawy
4. Umiejętność rozwiązywania trudnych problemów naukowych i przeprowadzenia krytycznej dyskusji własnych wyników badań w odniesieniu do piśmiennictwa.
5. Ekspercką wiedzę Doktorantki

Zgodnie wymogami regulaminu dotyczącego postępowania w sprawach nadania stopnia naukowego doktora , mam przyjemność zgłosić **wniosek o wyróżnienie rozprawy.**

Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz

Wrocław, 21. 01. 2025r

  
Prof. dr hab. n. med. L. Usnarska-Zubkiewicz  
Specjalista chorób wewnętrznych  
Specjalista hematolog  
Specjalista transplantolog  
8474971