



Łódź 20.01.2025

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Moniki Małgorzaty Adamskiej

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

Nowotwory mielodysplastyczne (MDS) są klonalnymi chorobami układu krwiotwórczego wykazującymi zdolność do transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML). Zarówno MDS jak i AML są chorobami o niepomyślnym rokowaniu. Czynnikiem pogarszającym wyniki leczenia i przeżycie chorych są określone zaburzenia cytogenetyczno-molekularne, a w przypadku AML występowanie tej choroby wtórnie do MDS lub wcześniejszej chemio- i radioterapii. Z uwagi na postęp jaki dokonuje się w leczeniu guzów litych coraz częściej rozpoznawane są wtórne AML i stanowią około 10% wszystkich nowo zdiagnozowanych AML. Z uwagi na niekorzystne rokowanie w/w chorych oraz pojawiające się nowe opcje terapeutyczne stwarzające możliwość uzyskania remisji choroby i transplantacji szpiku dającej szansę na wyleczenie, ocena tej populacji chorych jest niezmiernie interesująca.

W tym kontekście, temat badań podjęty przez lek. med. Monikę Adamską jest niezmiernie ważny i aktualny.

Pracę doktorską lek. med. Moniki Adamskiej stanowi cykl 4 publikacji, w których jest pierwszym autorem. Przedłożona do oceny praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Liczy ogółem 120 stron maszynopisu i zawiera 30 pozycji piśmiennictwa. Pracę uzupełniają zamieszczony na początku spis treści, spis użytych w tekście skrótów oraz cztery pełnotekstowe publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej, oświadczenia współautorów, zgoda Komisji Bioetycznej oraz źródło finansowania badań. Praca napisana jest poprawną polszczyzną, pod względem edytorskim jest wykonana starannie, jednak Autorka

nie ustrzegła się pojedynczych błędów literowych, stylistycznych czy zastosowania słów z języka potocznego. Niemniej na podkreślenie zasługuje fakt, że praca napisana językiem jasnym i precyzyjnym.

W skład niniejszej rozprawy wchodzi 4 prace oryginalne (w tym 1 opis przypadku klinicznego) opublikowane w recenzowanych czasopismach. Sumaryczny Impact Factor (IF) publikacji stanowiących rozprawę doktorską wynosi 12.134 (480 punktów MNiSW).

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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/cej.2021.111166. IF- 1.634 MNiSW- 70 pkt.

We wstępie Autorka w wyczerpujący i jasny sposób przedstawiła aktualny stan wiedzy w zakresie wybranego przez siebie tematu. Tekst wstępu jest uzupełniony o 5 tabel i 1 rycinę co ułatwia czytelnikowi zrozumienie zagadnienia. Wszystkie części Wstępu stanowią dobry przegląd współczesnej wiedzy

omawianych tematów, poparty właściwym cytowaniem i nowoczesnym piśmiennictwem. Sposób prezentacji wykazuje znakomitą orientację Autorki w przedstawianych zagadnieniach. Niemniej Autorka nie uniknęła pewnych nieścisłości. Przedstawiona jest klasyfikacja diagnostyczna WHO dla MDS i AML z 2022 roku, niemniej w tym samym roku została opublikowana klasyfikacja Międzynarodowego Konsensusu ds. Klasyfikacji (ICC) i wg aktualnych zaleceń rozpoznanie należy stawiać za równo w jednej jak i drugiej klasyfikacji. Klasyfikacja ICC została pominięta we wstępie, a na pewno powinna mieć tu swoje miejsce.

Podstawowym celem pracy była ocena charakterystyki klinicznej chorych z wtórną AML (po chemioterapii - AML-pCT, po chemioterapii raka piersi AML-pCT po raku piersi (BC), zależną od dysplazji - AML-MR) oraz MDS niskiego ryzyka (LR-MDS) leczonych w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z uwzględnieniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz profilu zmian genetycznych występujących u pacjentów.

Cele szczegółowe obejmowały charakterystykę kliniczną chorych z AML-pCT, AML-pCT po BC oraz LR-MDS/AML-MR wraz z analizą przeżycia i oceną czynników wpływających na przeżycie pacjentów, ocenę zaburzeń molekularnych i cytogenetycznych wśród AML-pCT, AML-pCT po BC oraz LR-MDS/AML-MR, z określeniem częstości mutacji genu TP53 / del17p wśród grupy pacjentów z AML-pCT. Ponadto, ocenę przydatności klinicznej pirosekwencjonowania oraz sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w monitorowaniu pacjentów z MDS oraz AML-MR i przydatności klinicznej genotypowania śliny oraz krwi obwodowej pacjentów z MDS oraz AML-MR w porównaniu ze szpikiem kostnym. Dodatkowo Doktorantka analizowała częstość występowania powikłań leczenia: infekcyjnych, toksycznego uszkodzenia narządów oraz wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wraz z analizą przyczyn zgonów pacjentów z AML-pCT oraz podgrupy pacjentów z AML-pCT po BC.

W pierwszej publikacji (Clinical outcomes of therapy-related acute myeloid leukemia: an over 20-year single-center retrospective analysis) lekarz medycyny Monika Adamska analizuje 60 pacjentów z AML-pCT z pośród wszystkich 743 pacjentów z AML leczonych w ośrodku Poznańskim w latach 2000-2021. Na podstawie przeprowadzonej analizy Doktorantka wykazała, że najczęstszymi nowotworami pierwotnymi był rak piersi (30%) oraz chłoniak Hodgkina (11.7%). Spośród zaburzeń cytogenetycznych najczęściej obserwowaną anomalią był kariotyp złożony (26.8%), ponadto delecja 17p / mutacja genu TP53 (32.6%). Większość chorych (60.9%) klasyfikowała się do grupy ryzyka niekorzystnego wg ELN 2022. Osiemdziesiąt

procent (n=48) chorych na AML-pCT zostało poddanych intensywnemu leczeniu indukująco-konsolidującemu, a u 23 pacjentów wykonano alloHCT. Mediana czasu obserwacji tej populacji to 52 miesiące, z medianą OS równą 13 miesięcy. Wśród pacjentów AML-pCT intensywnie leczonych mediana OS oraz PFS wynosiła odpowiednio 15 i 8 miesięcy. W analizie jednoczynnikowej dla OS zastosowanie chemioterapii (CTH), zastosowanie alloHCT, wiek poniżej 64 roku życia, płeć żeńska, osiągnięcie CR1 po leczeniu indukującym, brak obecności CK wpływały na wydłużenie OS. W analizie wieloczynnikowej zastosowanie alloHCT wiązało się z wydłużeniem OS. Doktorantka wykazała, że u chorych leczonych CTH najczęstszym powikłaniem narządowym była hepatotoksyczność (55.2%), natomiast po alloHCT najczęściej obserwowano nefrotoksyczność (78,2%). Powikłania infekcyjne w postaci gorączki neutropenicznej (FUO) wystąpiły u 37.5% pacjentów po CTH, natomiast w fazie do rekonstrukcji po alloHCT u 52.2% pacjentów. Wśród analizowanych pacjentów najczęstszymi przyczynami śmierci były progresja białaczki, powikłania infekcyjne oraz progresja pierwotnego nowotworu.

W drugiej publikacji (Acute Myeloid Leukemia Post Cytotoxic Therapy in Breast Cancer Survivors - Over 23 Years of Single Center Analysis) lekarz medycyny Monika Adamska oceniła charakterystykę molekularną i wyniki leczenia pacjentów z AML-pCT po leczeniu raka piersi (BC). W latach 2000-2023 w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu AML- pCT po BC rozpoznano u 28 pacjentek. Intensywnej CTH zostało poddane 20 chorych, natomiast procedurę alloHCT przeprowadzono u 12 pacjentek. Leczenie nieintensywne otrzymało 5 chorych, a 3 skierowano do opieki paliatywnej. Doktorantka wykazała, że najczęstszymi zaburzeniami cytogenetycznymi wśród AML-pCT po BC były delecja 17p13 (23.8%) oraz CK (19.0%), natomiast mutacja genu *FLT3-ITD* była obecna u 17.6% pacjentek. Pięćdziesiąt pięć procent chorych spełniało kryteria kwalifikacji do grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego wg ELN2022. Autorka wykazała w analizie jedno- i wieloczynnikowej, że na wydłużenie OS wpływało przeprowadzenie alloHCT, a najczęstszym powikłaniem narządowym była hepatotoksyczność i nefrotoksyczność (100.0%). Powikłania infekcyjne w postaci FUO wystąpiły u 93.3% pacjentek po CTH, natomiast w fazie do rekonstrukcji po alloHCT u 100.0% pacjentek. Wśród pacjentek z AML-pCT najczęstszymi przyczynami śmierci były progresja białaczki (44.4%), powikłania infekcyjne (22.2%) oraz toksyczność narządowa (22.2%).

W trzeciej publikacji (Defining the mutational profile of lower-risk myelodysplastic neoplasm patients with respect to disease progression using next- generation sequencing and pyrosequencing)



Doktorantka podjęła się zdefiniować profil mutacji występujących u pacjentów z MDS niskiego ryzyka z zastosowaniem NGS, SSeq oraz pirosekwencjonowania. Badanie przeprowadzono na 30 chorych z MDS diagnozowanych w hematologicznych ośrodkach Polskiej Grupy Białaczkowej hospitalizowanych w latach 2014-2021. Pacjenci byli dobrze scharakteryzowani pod względem rodzaju MDS, czasu do transformacji do AML oraz zaburzeń cytogenetyczno-molekularnych. Badania NGS, SSeq oraz pirosekwencjonowania były równorzędne. W przeprowadzonych badaniach wykazano ewolucję klonalną nowotworów mieloidalnych.

Czwarta publikacja to opis przypadku (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). Doktorantka wykorzystując doświadczenie nabyte przy tworzeniu poprzedniej pracy opisuje chorego z MDS, u którego choroba ulega transformacji do AML. W pracy przedstawiona jest dokładna charakterystyka genetyczna, ponadto uwidoczniła transformację klonalną choroby w okresie 10 lat obserwacji. Dowodzi to ewolucji klonalnej nowotworów mieloidalnych.

W wszystkich czterech publikacjach Doktorantka bardzo dokładnie i krytycznie omawia uzyskane przez siebie wyniki.

Na podstawie uzyskanych wyników lekarz medycyny Monika Adamska przedstawia cztery trafnie sformułowane wnioski. Niemniej z pozycji recenzenta pragnę zauważyć, że druga część drugiego wnioski jest powtórzeniem wyników, a nie ich konkluzją. W moim odczuciu wymaga on ponownego sformułowania.

Autorka poza dyskusją w poszczególnych publikacjach nie prowadzi wspólnego omówienia prac i odniesienia do piśmiennictwa, czego mi osobiście brakuję w przedłożonej do recenzji pracy.

Ostatnie części pracy to streszczenie w języku polskim i angielskim.

Podsumowując, praca doktorska lekarz medycyny Moniki Adamskiej stanowi ciekawe, wyczerpujące i samodzielne rozwiązanie problemu. Moje uwagi mają charakter wyłącznie techniczny i nie pomniejszają mojej pozytywnej oceny pracy.



Ocena końcowa

Przedstawioną mi do recenzji pracę oceniam bardzo pozytywnie. Przygotowana została w sposób prawidłowy, a nieliczne uwagi nie pomniejszają mojej oceny całości pracy. Doktorantka samodzielnie rozwiązała problem istotny z punktu widzenia klinicznego i naukowego. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki pozwalają nie tylko bliżej poznać charakterystykę populacji chorych na wtórną AML, ale również wpływu leczenia na wyniki odległe w tej wysokiego ryzyka populacji chorych. Uzyskane wyniki będą pomocne także, w kształtowaniu i doskonaleniu modelu leczenia wtórej AML w Polsce. Dodatkowo na podkreślenie zasługuje dobra znajomość problematyki AML i MDS oraz biegłe poruszanie się w aktualnym piśmiennictwie.

Rozprawa doktorska lekarz medycyny Moniki Adamskiej spełnia zwyczajowe i ustawowe warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz 742, ze zm.).

Mam zaszczyt przedstawić Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pozytywną recenzję pracy i wnoszę o dopuszczenie lekarz medycyny Moniki Małgorzaty Adamskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Jednocześnie, ze względu na takie walory rozprawy jak: aktualność zagadnień, waga kliniczna problemu oraz wzorowe przedstawienie wyników pracy w postaci 4 publikacji o łącznym IF 12.134 (480 punktów MNiSW) zwracam się do Wysokiej Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z prośbą o wyróżnienie rozprawy.

Prof. UM
Dr hab. n. med. Agnieszka Pluta
Hematolog
Specjalista chorób wewnętrznych
6394192