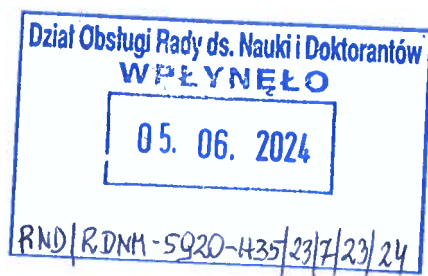


Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos



Lublin 27.05.2024

OCENA

OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

dr Joanny Drozd-Sokołowskiej pt. „Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HCT) w ratunkowym leczeniu szpiczaka plazmocytozowego z wykorzystaniem komórek zmobilizowanych po wcześniejszym/ch auto- HCT. Skuteczność i bezpieczeństwo mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych po wcześniejszym/ch auto-HCT.”

Szpiczak plazmocytozowy (SzP) jest chorobą o nawrotowym przebiegu klinicznym. Leki wprowadzane w ostatnich latach istotnie przedłużyły czasy remisji po kolejnych liniach leczenia, a ich suma stanowi o przedłużeniu przeżycia. Obserwuje się dynamiczny rozwój terapii wprowadzanych praktyki klinicznej oraz rozwój nowych leków w badaniach klinicznych. Nowością jest wprowadzanie terapii wykorzystujących komórki układu odpornościowego, czyli terapie angażujące limfocyty T – (TCE – T-cell engaging therapy) oraz limfocyty z chimerycznym receptorem antygenowym (CART – chimeric antygen receptor T cells).

W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka można wyróżnić kilka etapów i zależy ono od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku. Pierwszy etap to leczenie indukujące remisję, które kategoryzuje chorych w zależności od wieku i stanu ogólnego. Pierwsza grupa to młodszy chorzy poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (High Dose Therapy, HDT) wspomagane przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-Hematopoietic Stem Cell Transplantation, autoHSCT). Obecnie uznaje się, że procedura pobierania komórek krwiotwórczych (mobilizacja), jak również przeszczepienie powinny być wykonywane wcześniej, tj. po 3 - 4 cyklach terapii indukującej. Zgodnie z rekomendacjami

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

europiejskimi i amerykańskimi wszyscy kwalifikujący się do procedury autoHSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i autoHSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po leczeniu indukującym

Preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych jest krew obwodowa. W porównaniu ze szpikiem cechuje się mniejszym zanieczyszczeniem komórkami szpiczaka i szybszą regeneracją krwiotworzenia po transplantacji.

Drugą autoHSCT w procedurze tandemowej należy stosować po 3-4 miesiącach od pierwszej procedury. Decyzja odnośnie tandemowej autoHCT powinna być rozważana indywidualnie. Rzadziej stosowaną, alternatywną strategią jest pozostawienie części zabezpieczonych komórek i wykonanie drugiej autoHSCT w przypadku progresji. Druga autoHSCT jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata. U chorych, u których stosowano leczenie podtrzymujące ten okres powinien być dłuższy.

Dr Joanna Drozd-Sokołowska w cyklu naukowym prac skoncentrowała się na sytuacji, w której u pacjentów chorych na PCM nie zabezpieczono metodą krioprezerwacji wystarczającej ilości materiału przeszczepowego przed pierwszym autoHSCT, tak żeby możliwe było przeprowadzenie z ich pomocą ratunkowego autoHSCT w przyszłości. Konieczna była zatem kolejna mobilizacja (remobilizacja) u pacjenta leczonego wcześniej z wykorzystaniem czy to pojedynczego, czy tandemowego autoHSCT. Dane literaturowe dotyczące zarówno skuteczności i bezpieczeństwa remobilizacji i autoHSCT wykonanego z komórek zmobilizowanych po wcześniejszym autoHSCT były dotychczas bardzo skąpe. Można było jednak podejrzewać, że skuteczność mobilizacji po wcześniejszej terapii może być znacznie niższa, a ryzyko drugich pierwotnych nowotworów wyższe. Oceniane osiągnięcie naukowe dr n. med. Joanny Drozd-Sokołowskiej uzupełnia aktualny stan wiedzy i stanowi oryginalne opracowanie tematyki dotyczącej drugich transplantacji u chorych na szpiczaka plazmocytowego.

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Dr n. med. Joanna Drozd-Sokołowska jest adiunktem w Katedrze i Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM. Łączna wartość punktacji dorobku naukowego KBN/MNiSzW wynosi 5810, wartość wskaźnika IF: 225,315. Liczba cytacji (wg Scopus): 397, a Index H (Web of Science): 10. Jest Autorką lub Współautorką 63 pełnotekstowych prac oryginalnych (3 przed doktoratem), w tym 55 z IF i 15 jako pierwszy autor lub korespondencyjny, 15 prac poglądowych, 8 opisów przypadków, 14 rozdziałów książkowych w podręcznikach oraz 3 listów do redakcji.

Dr n. med. Joanna Drozd-Sokołowska dyplom lekarza uzyskała w 2004, po zakończeniu z wyróżnieniem studiów na kierunku lekarskim, I Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny). W 2012 roku uzyskała dyplom doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Analiza wzrostu in vitro i zmienności immunofenotypu komórek podścieliska szpiku w wybranych jednostkach chorobowych. Ocena możliwości ich wykorzystania w leczeniu niektórych chorób krwi.”; promotorem pracy był Prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak, a Recenzentami: Prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki i Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wojtowicz. Od 2005 roku pracuje w Katedrze i Klinice Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM najpierw jako asystent, a od 2015 jako adiunkt. Uzyskała specjalizacje z chorób wewnętrznych (2011), hematologii (2015) i transplantologii klinicznej (2020).

Przedstawiona do oceny praca składa się z cyklu 3 publikacji

1. Drozd-Sokołowska J [aut. koresp.], Waszczuk-Gajda A, Biecek P, Kobylińska K, Mańko J, Hus I, Szmigielska-Kapłon A, Nowicki M, Romejko-Jarosińska J, Koziół M, Sędzimirska M, Sachs W, Mądry K, Boguradzki P, Król M, Hus M, Basak G, Dwilewicz-Trojaczek J. Salvage autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma performed with stem cells procured after previous high dose therapy - a multicenter report by the Polish Myeloma Study Group. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;62(13):3226-3234. (IF 2,996, MNiSW 70).

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

2. Drozd-Sokołowska J, Gras L, Zinger N, Snowden J, Arat M, Basak G, Pouli A, Crawley C, Wilson K, Tilly H, Byrne J, Bulabois C, Passweg J, Ozkurt Z, Schroyens W, Lioure B, Colorado Araujo M, Poire X, Van Gorkom G, Gurman G, de Wreede L, Hayden P, Beksac M, Schonland S, Yakoub-Agha I. Autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed multiple myeloma performed with cells procured after previous transplantation-study on behalf of CMWP of the EBMT. Bone Marrow Transplantation. 2022;57(4):633-640. (IF 5,174, MNiSW 140)
3. Drozd-Sokołowska J [aut. koresp.], Waszczuk-Gajda A, Topczewska M, Mańko J, Hus I, Szmigielska-Kapłon A, Nowicki M, Grygoruk-Wiśniowska I, Krawczyk-Kuliś M, Romejko Jarosińska J, Frączak E, Wróbel T, Piątkowska-Jakubas B, Mądry K, Boguradzki P, Król M, Kozioł M, Hus M, Kopińska A, Dmoszyńska A, Basak G, Dwilewicz-Trojaczek J. Stem cell mobilization in multiple myeloma patients relapsing after previous autologous hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter report by the Polish Myeloma Study Group. Journal of Clinical Apheresis. 2021;36(3):443-453. (IF 2,605, MNiSW 100).

Sumaryczny Impact Factor (IF) cyklu publikacji wynosi 10,775 (sumaryczna punktacja MNiSW cyklu publikacji: 310).

Celem prac badawczych w ramach prezentowanego osiągnięcia naukowego była ocena:

1. bezpieczeństwa i skuteczności autoHSCT u pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których autoHSCT jest przeprowadzane z wykorzystaniem komórek zmobilizowanych po wcześniejszym/ch autoHSCT;
2. bezpieczeństwa i skuteczności mobilizacji SC u chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których mobilizacja jest przeprowadzona po wcześniejszej wysokodawkowanej chemioterapii;

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

3. odpowiedniej dawki cytarabiny do mobilizacji SC u chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których chemiomobilizacja z wykorzystaniem cytarabiny jest przeprowadzono wcześniej HDT

W publikacji 1 analizie poddano wyniki leczenia ratunkowym autoHSCT z wykorzystaniem komórek zmobilizowanych po wcześniejszej wysokodawkowanej chemioterapii. Do badania włączono 33 pacjentów zidentyfikowanych w ośrodkach Polskiej Grupy Szpiczakowej; okres analizy objął lata 2010-2017. Tylko w 9% przypadków przeszczepem była mieszanina komórek „nowych” i „starych”, tj. zmobilizowanych przed pierwszym przeszczepieniem, krioprezwowanych i przechowywanych do czasu ratunkowego autoHSCT. Czas do regeneracji neutrofilów ($>0,5 \times 10^9/L$) wynosił 13 dni, czas do wzrostu liczby płytek krwi $>20G/L$ – 14 dni. Przy medianie follow-up wynoszącej 1,8 lat, 2-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS, progression-free survival) wynosiło 56.2%, przeżycie całkowite (OS, overall survival) 78.2%. 2-letnia śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM, non-relapse mortality) wyniosła 4.8%, zaś częstość nawrotów (RI, relapse incidence) po 2 latach - 38.7%. W analizie jednowariantowej czynnikami, które miały wpływ na rokowanie pacjentów były: jakość odpowiedzi na leczenie ratunkowe (PFS, RI), wcześniejsze stosowanie radioterapii (OS, RI), czas pomiędzy ostatnim i ratunkowym auto-HCT (OS, PFS, RI).

Skumulowana częstość występowania drugich pierwotnych nowotworów po 2 latach wyniosła 4.9%. W podsumowaniu badania stwierdzono, że ratunkowe autoHSCT z wykorzystaniem komórek zmobilizowanych po wcześniejszym/ch autoHSCT jest metodą wykonalną i skuteczną u większości chorych w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

W publikacji 2, analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo ratunkowego autoHSCT przeprowadzonego u pacjentów z nawrotem po wcześniejszym autoHSCT, z wykorzystaniem komórek zmobilizowanych po wcześniejszej wysokodawkowanej chemioterapii. Publikacja 2 jest analizą wieloośrodkową, międzynarodową prowadzoną w ramach grupy Chronic Malignancies Working Party (CMWP) EBMT. Badaniem objęto łącznie 305 pacjentów. Mediana czasu od

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

ostatniego autoHSCT do nawrotu wynosiła w analizowanej grupie 30,6 miesięcy. 2- i 4-letnia NRM wynosiła odpowiednio 5% i 9%, RI 56% i 76%. OS po 2 i 4 latach wynosiło 76 i 52%, PFS: 39 i 15%. W analizie wielowariantowej czas od ostatniego autoHSCT do nawrotu był czynnikiem prognostycznym zarówno OS jak i PFS – dłuższy czas do nawrotu był związany z dłuższym OS i PFS. Ponadto późniejszy rok kalendarzowy związany był z dłuższym OS. W podsumowaniu badania stwierdzono, że ratunkowe autoHSCT przeprowadzone z wykorzystaniem komórek krwiotwórczych zmobilizowanych po wcześniejszej wysokodawkowanej chemioterapii jest obarczone akceptowalną NRM. Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia jest nawrót szpiczaka plazmocytowego, co koreluje z czasem od ostatniego autoHSCT do nawrotu.

W publikacji 3 analizie poddano możliwość mobilizacji autologicznych komórek macierzystych do przeszczepienia u chorych na szpiczaka plazmocytowego, którzy już wcześniej leczeni byli z wykorzystaniem HDT, i u których nie były dostępne krioprezzerwowane komórki sprzed pierwszego przeszczepienia lub u których ich liczba była niewystarczająca. Była to analiza wieloośrodkowa, prowadzona w ramach Polskiej Grupy Szpiczakowej. Do badania włączono 58 pacjentów. Mediana czasu od ostatniego auto-HCT do mobilizacji wyniosła 42 miesiące. Pierwsza remobilizacja w zdecydowanej większości przypadków przeprowadzana była po wcześniejszej chemioterapii, tj. po cyklofosfamidzie (33%), cytarabinie (43%) lub etopozydzie (19%). W wyniku pierwszej remobilizacji udało się uzyskać odpowiednią liczbę komórek CD34+ ($\geq 2 \times 10^6$ /kg mc biorcy) u 67% pacjentów. 19% pacjentów wymagało ratunkowego zastosowania pleryksaforu, co pozwoliło na uzyskanie wymaganej liczby CD34+/kg mc u 14% pacjentów. Zastosowanie cyklofosfamidu, cytarbiny i etopozydu wiązało się ze skuteczną remobilizacją odpowiednio u 53%, 84% i 55% pacjentów. Pacjenci, u których remobilizacja była przeprowadzona po cytarabinie uzyskiwali najwyższą liczbę komórek CD34+/kg mc: mediana $7,5 \times 10^6$ /kg mc vs $5,8 \times 10^6$ /kg mc dla etopozydu i $2,4 \times 10^6$ /kg mc dla cyklofosfamidu, $p = 0,001$. Również wyższy odsetek pacjentów uzyskiwał $\geq 2 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc biorcy w trakcie jednego zabiegu leukaferazy po cytarabinie w porównaniu z pozostałymi cytostatykami (76% vs 21% dla cyklofosfamidu vs 36% dla etopozydu, $p = 0,001$).

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Zastosowanie cytarabiny wiązało się z niższym ryzykiem niepowodzenia remobilizacji (OR = 0,217, P = 0,02). Powikłania leczenia obejmowały głównie toksyczność hematologiczną (małopłytkowość, neutropenię). Jeden pacjent zmarł z powodu wstrząsu septycznego. W podsumowaniu badania stwierdzono, że remobilizacja po wcześniejszej wysokodawkowanej chemioterapii u pacjentów na opornego/nawrotowego szpiczaka plamocytowego jest skuteczna jedynie u części pacjentów. Zastosowanie cytarabiny w ramach chemiomobilizacji daje największe szanse na skuteczną remobilizację, jak również pozwala na uzyskanie największej liczby komórek CD34+ do auto-HCT. W związku z toksycznością leczenia konieczny jest intensywny nadzór nad pacjentami i odpowiednie leczenie wspomagające.

Uzupełnieniem cyklu prac jest doniesienie zjazdowe z 2022 roku wskazujące, że cytarabina jest lekiem bardzo skutecznym w remobilizacji komórek macierzystych po wcześniejszej wysokodawkowanej chemioterapii i wszystkie poziomy dawki cytarabiny są skuteczne. Dawka 2400 mg/m² wiąże się jednak z najwyższą toksycznością.

Wszystkie z opisywanych badań zostały opublikowane w czasopiśmie z listy JCR. Szkoda, że ostatnie doniesienie nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej, bo stanowi istotne uzupełnienie cyklu prac, a czas jaki upłynął od prezentacji konferencyjnej wydaje się wystarczający. Wyniki przeprowadzonych przez dr Joannę Drozd-Sokołowską analiz mają istotne implikacje kliniczne, stanowiąc wskazówkę co do optymalnego sposobu postępowania w tej grupie pacjentów.

Dr Joanna Drozd-Sokołowska w realizacji projektów współpracuje z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych. Jestem aktywnym uczestnikiem zarówno krajowych jak i międzynarodowych grup roboczych. Od 2012 roku uczestniczy w pracach międzynarodowej grupy European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), początkowo grupy roboczej Chronic Malignancies Working Party (CMWP), następnie również Infectious Diseases Working Party (IDWP). Od 2022 roku jest sekretarzem CMWP.

Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Lublin 20-090
ul. Chodzki 1
tel./fax. +48 81448 6630
Kierownik:
Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos



Experimental Hematooncology
Department
Medical University
of Lublin
20-090 Lublin, POLAND
1 Chodzki St.
tel./fax. +48 81448 6630
Head:
Prof. Krzysztof Giannopoulos

Podsumowując należy podkreślić istotne znaczenie naukowe osiągnięcia, bardzo dobry międzynarodowy dorobek i wyróżniającą się postawę naukową Kandydatki. Uważam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe na stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne spełnia warunki określone w w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu medycznego o dopuszczenie dr Joanny Drozd-Sokołowskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos
Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie