

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

VIDI
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCIPLINY NAUK MEDYCZNYCH
Haloń
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Lublin 10.03.2023

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCIPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	21-03-2023
L. dz. RN-BM/	370

OCENA

OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

dr Marty Sobas pt. "Analiza czynników biologicznych i klinicznych wpływających na wyniki leczenia ostrej białaczki promielocytowej"

Dr nauk medycznych Marta Sobas przedstawiła cykl 5 prac opublikowanych w czasopiśmie naukowych w latach 2019-2020 o łącznej punktacji MNiSW/KBN = 420 punktów. W ocenie bibliometrycznej sumaryczny *impact factor* wynosi 18,805, co warto zaznaczyć, stanowi mniej niż 1/5 całego, znacznego dorobku naukowego. W postępowaniu habilitacyjnym najbardziej istotne są prace, w których Kandydat jest pierwszym Autorem mając wiodący wkład w powstanie pracy. W tym przypadku w 4 na 5 publikacji dr Sobas była pierwszym Autorem, w piątej pracy swój udział i zasadność włączenia tej publikacji do cyklu prac przedstawianych jako osiągnięcie naukowe będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Marty Sobas dobrze wyjaśniła w Autoreferacie.

Celem pierwszej pracy była ocena analiza wyników leczenia niewyselekcjonowanej „real-life” populacji chorych na ostrą białaczkę promielocytową (APL) w Polsce. Warto podkreślić, że tego typu analiza nigdy jeszcze nie była przeprowadzona na grupie polskich chorych. Do badania włączono 283 chorych leczonych w 20 polskich ośrodkach w latach 2005-2017. Większość chorych była leczona protokołami grupy PETHEMA (APL1999, APL2005 oraz APL2012). Całkowitą remisję (CR) uzyskano u 78,4% chorych (214 z 273), prawdopodobieństwo 4-letniego całkowitego przeżycia (OS) wyniosło 67%, a czas przeżycia wolny od objawów (EFS) 64%. Ponadto przeanalizowano częstość występowania „wczesnej śmiertelności” (ED), czyli zgonu przed rozpoczęciem leczenia lub do 30 dnia terapii indukcyjnej, która wyniosła 20,1%. W kolejnym etapie

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

zidentyfikowano przyczyny ED: były nimi w 45,6% powikłania krwotoczne, w 17,5% infekcje oraz w 14,5% zespół różnicowania (DS). W oparciu o przeprowadzoną analizę Autorka wykazała, że wyniki leczenia niewyselekcjonowanej grupy chorych z APL są znacznie gorsze w porównaniu do tych prezentowanych w badaniach klinicznych. Krótszy czas OS w głównej mierze wiąże się z wysoką ED, która wyniosła 20,1%. Do czynników predykcyjnych dla ED i OS zaliczono: stan ogólny chorego oceniany wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) >2, wiek >60 lat oraz obecność epizodów krwotocznych w chwili diagnozy, zaś w przypadku EFS dodatkowo wykazano zależność od liczby leukocytów >10x10⁹/l. Uzyskane wyniki potwierdziły, że pomimo znacznego postępu w diagnostyce oraz terapii APL, ED w tej grupie chorych stanowi nadal poważny problem kliniczny.

W drugiej publikacji analizowano jeden z czynników negatywnego rokowania. Pięcioletnia analiza OS wykazała istotnie gorsze wyniki w grupie z BMI ≥ 25 kg/m² vs BMI < 25 kg/m² (74% vs 80%; p=0,006). Natomiast w analizie wielowariantowej nie udowodniono, aby BMI było niezależnym niekorzystnym czynnikiem ryzyka dla OS w przeciwieństwie do zaawansowanego wieku, wyższego wskaźnika ryzyka wg Sanza oraz terapii wg. protokołu PETHEMA LPA96 (schemat bez ATRA). Ponadto, nie potwierdzono związku między większym BMI, a wystąpieniem wznowy APL. Wykazano, że nadwaga/otyłość istotnie pogarszają wyniki leczenia chorych z APL, ale nie są niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami ryzyka dla przebiegu APL. Analizowano również relację między BMI, a czynnikami klinicznymi i biologicznymi u chorych z APL. Wykazano zależność między BMI ≥ 25 kg/m², a płcią męską, zaawansowanym wiekiem (średnia wieku dla BMI <25 kg/m² vs ≥ 25 kg/m² wyniosła 38 vs 48; p<0,0001), większymi stężeniami w surowicy: kreatyniny, kwasu moczowego, bilirubiny, cholesterolu i trójglicerydów. Przy rozpoznaniu u chorych z BMI ≥ 25 kg/m² vs BMI <25 kg/m² częściej obserwowano powikłania zakrzepowe (8% vs 5%; p=0,06). Śmiertelność podczas terapii indukcyjnej, była większa wśród chorych z BMI ≥ 25 kg/m² vs < 25 kg/m² (6% vs 10%; p=0,04). Nie było istotnej zależności między BMI, a częstością powikłań krwotocznych (BMI ≥ 25 kg/m² vs < 25 kg/m²: 78% vs 80%: p=0,5), zakrzepowych (BMI ≥ 25 kg/m² vs < 25 kg/m²: 8% vs 5%: p=0,06), ani obecnością DS. podczas terapii indukcyjnej (BMI ≥ 25 kg/m² vs < 25 kg/m²:

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

29% vs 26%; $p=0,4$). Warto podkreślić, że były to wyniki analizy wykonanej na dużej grupie 1320 chorych z całego świata.

W kolejnej publikacji Autorka analizuje znaczenie rokownicze ekspresji CD56. Przeprowadzona analiza potwierdziła, że 5-letni OS był gorszy w przypadku APL CD56(+) vs APL CD56(-) odpowiednio 75% vs 83%; $p=0,003$. Śmiertelność podczas terapii indukcyjnej wśród chorych z APL CD56(+) vs APL CD56(-) była większa: 16% vs 8%; $p=0,02$. Według Autorki fakt ten może wynikać z tego, że chorzy z APL CD56(+) w chwili rozpoznania charakteryzowali się: większą liczbą leukocytów ($p=0,05$), niższym stężeniem albuminy ($p=0,02$) oraz gorszym stanem ogólnym wg skali ECOG ($p=0,008$) w porównaniu do chorych z APL CD56(-). Na podstawie przeprowadzonej analizy udowodniono, że marker CD56 jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z APL leczonych wg protokołów AIDA. Udowodniony został również związek CD56 z innymi czynnikami biologicznymi o negatywnym znaczeniu rokowniczym w APL takimi jak: transkrypt BCR3 ($p<0,001$), marker CD34 ($p<0,001$), CD117 ($p=0,035$), HLA-DR ($p=0,004$), CD2 ($p=0,002$), CD7 ($p=0,002$) i CD15 ($p=0,001$). Potwierdzono związek obecności CD56 z ryzykiem wstąpienia nawrotu APL: 5-letnia kumulacja częstość występowania nawrotu wyniosła 33% vs 10% ($p=0,006$). Autorka wykazała również większą częstość nawrotów w centralnym układzie nerwowym (CUN) 6% vs 1% w grupach CD56(+) vs CD56(-) ($p<0,001$).

W czwartej pracy z cyklu publikacji dr Marta Sobas podejmuje tematykę wariantów APL (vAPL). Częstość występowania vAPL to 1-2% wszystkich APL. W literaturze opisanych jest 14 różnych wariantów, a najczęstszą postacią jest APL z t(11;17) (q23,q21), obejmującą gen PLZF, która stanowi około 0,8% wszystkich APL. Obecnie brak standardów postępowania leczniczego w przypadku wariantowych postaci APL. Niektóre z vAPL charakteryzuje brak lub słaba wrażliwość na stosowanie ATRA/ATO, co wiąże się z gorszym rokowaniem. Celem pracy była analiza vAPL raportowanych do rejestru PALG/PETEMA oraz ich porównanie z dotychczas opublikowanymi przypadkami. Przeprowadzono analizę 60 manuskryptów: 58 pracach oryginalnych i 2 poglądowych (łącznie 79 chorych). Do badania włączono 2895 chorych APL z rejestru PALG i PETHEMA, zdiagnozowanych i leczonych w 1996-2020. Postać vAPL stwierdzono 11 (0,4%)



chorych. Średni wiek chorych wynosił około 40 lat, większość stanowili mężczyźni (9/11), z leukocytozą i koagulopatią w chwili rozpoznania oraz z wysokim ryzykiem wg Sanza u 50% chorych. Chorzy byli leczeni zgodnie z decyzją ośrodka macierzystego: 8 chorych otrzymało schemat AIDA, 3 schemat bazujący na innej chemioterapii. AlloHSCT wykonano w pierwszej CR u dwóch chorych i w drugiej CR u jednego chorego. Podczas 60-cio miesięcznego okresu obserwacji: 8 (73%) chorych żyło nadal, a 3 zmarło. Z 9 chorych, którzy osiągnęli pierwszą CR, u 4 wystąpiła wznowa (3 z nich miało nawrót w centralnym układzie nerwowym).

Autorka sformułowała wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz:

1. Częstość (0,4%) występowania vAPL w analizowanej populacji była mniejsza niż dotychczas raportowana (1-2%).
2. Postać wariantowa PLZF-RAR α występowała najczęściej (n=9; 0,3%), a następną w kolejności była NPM1-RAR α (n=2; 0,1%).
3. Charakterystyka kliniczno-biologiczna postaci wariantowej APL w rejestrze PALG/PETHEMA jest zbliżona do uprzednio opublikowanej.
4. vAPL może być leczona według schematów AIDA, z wyjątkiem wariantów z translokacją STAT3-RAR α lub z GTF2I-RAR α .
5. Głównym problemem w terapii vAPL jest wysoki wskaźnik nawrotów.
6. AlloHSCT w CR1 jest nadal dyskutowane, ale niewątpliwie powinno być zalecane w CR2.

Wyniki tej pracy i tak sformułowane wnioski mogą przyczynić się do stworzenia jednolitych rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia vAPL, co należy uznać za bardzo ważne osiągnięcie dr Marty Sobas.

Celem ostatniej publikacji była analiza retrospektywna „real life data” dotycząca sposobu oraz wyników leczenia chorych z APL w zaawansowanym wieku. Do analizy włączono 120 chorych (wiek \geq 75 lat) spośród 2501 zareportowanych w rejestrze PETHEMA (lata 1997-2017). Średnia wieku grupy badanej wyniosła 78 lat, kobiety stanowiły 52% (n=63), średni stan ogólny chorych oceniony w skali ECOG wyniósł 2 (0-4), a 22% (n=26) chorych miało rozpoznaną wtórną APL.



Zastosowane schematy leczenia to: AIDA (n=79), ATRA w monoterapii (n=23), terapia paliatywna (n=16) oraz inny schemat (n=2). CR dla grupy leczonej schematem AIDA vs AIDA w monoterapii wyniósł odpowiednio 65% vs 45%. Trzyletnie DFS, dla chorych w CR po schemacie AIDA, wyniósł 73% vs 47% dla grupy leczonej ATRA w monoterapii. Trzyletnia śmiertelność niezwiązana z nawrotem była dość wysoka i wyniosła 15%. Pacjenci, u których nie zastosowano schematu AIDA charakteryzowali się złym stanem ogólnym (n=17; 14%), byli w wieku podeszłym (n=10; 8%) i/lub mieli kardiopatię (n=7; 6%). Dodatkowo, u jednego chorego podano cytarabinę przed potwierdzeniem diagnozy APL, a sześcioro (5%) zmarło przed rozpoczęciem terapii,

Wnioski wyciągnięte z analizy:

1. Mimo iż rokowanie starszych (≥ 75 r.ż..) chorych z APL jest złe (mediana OS to okres 8,3 mies.), wyniki przedstawionej analizy wskazują na możliwość osiągnięcia dość dobrych wyników w tej grupie chorych za pomocą leczenia wg schematu AIDA.
2. Terapia starszych chorych na APL wiąże się z dość dużą śmiertelnością nie związaną z nawrotem (okres podtrzymywania, po zakończeniu leczenia).
3. Decyzja w kwestii zastosowania schematu AIDA lub ATRA w monoterapii u starszych APL powinna uwzględniać: wiek, stan ogólny chorego oraz liczbę leukocytów w chwili diagnozy.
4. Najczęstsze przyczyny zgonu podczas terapii indukcyjnej to infekcje oraz krwawienia.

Praca ta jest jedną z nielicznych dotychczas publikowanych analiz oceniających wyniki leczenia starszych chorych z APL. W wyniku tego badania opracowano zalecenia dotyczące kwalifikacji starszych chorych z APL do odpowiedniej terapii, są one aktualnie stosowane w ośrodkach PALG i PETHEMA.

Wszystkie prace wchodzące w cykl zostały opublikowane w recenzowanych międzynarodowych czasopismach mających *impact factor*. Publikacje stanowią ważne analizy kliniczne mogące mieć wpływ na optymalizację leczenia APL. Cenny jest udział dr Sobas w międzynarodowych grupach badawczych oraz organizacja polskiego rejestru APL współpracującego z PETHEMA. Niewątpliwie cykl prac przedstawianych jako osiągnięcie naukowe

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

stanowi spójne opracowanie tematyki i jest dobrą podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Dr Marta Sobas ma również bardzo dobry dorobek naukowy – jest autorem/współautorem 32 prac, w tym 18 oryginalnych, 6 poglądowych, 5 prac kazuistycznych, 3 listów naukowych do redakcji czasopisma oraz 2 rozdziałów w monografii naukowej. Jest też autorem/współautorem wielu komunikatów zjazdowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Sumaryczny współczynnik wpływu wynosi 130,014, punktacja MNiSW/KBN=2627. Sumaryczny *impact factor* wszystkich prac, z wyłączeniem z listy 5 publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, wynosi 111,209, liczba punktów MNiSW/KBN=2207,0. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science Core Collection wynosi 526 (bez autocytowań). Indeks Hirscha (H-index) według bazy Web of Science wynosi 6. Są to niewątpliwie wskaźniki odpowiednio wspierające uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Dr Marta Sobas odbyła staże w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych. Była na stypendium programu Erasmus–Socrates na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Santiago de Compostela w Hiszpanii oraz w Oddziale Biomedycyny, Uniwersytetu w Bazylei. Ma doświadczenie w kierowaniu w projektach badawczych zarówno uczelnianych jak również międzynarodowych.

Za działalność naukową otrzymała nagrodę specjalną JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za cykl publikacji w 2021r. Od roku 2017 dr Marta Sobas prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Od 2021 roku jest opiekunką studenckiego koła naukowego dla studentów English Division. Prowadziła kursy i szkolenia specjalizacyjne z zakresu hematologii dla diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się w dziedzinie laboratoryjnej hematologii medycznej oraz staże specjalizacyjne dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie hematologii, transplantologii klinicznej oraz transfuzjologii klinicznej.

Podsumowując należy podkreślić, że wszystkie prace oryginalne zawierały wyniki ważnych analiz klinicznych i zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych mających *impact factor*. Prace są nowatorskie, warsztat naukowy oraz dojrzałość projektowania i

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

przeprowadzania analiz potwierdzają spełnianie kryteriów stawianych kandydatowi do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, charakteryzując dojrzałego i samodzielnego naukowca. Przedstawione prace stanowią niewielką część znacznego dorobku naukowego, który niewątpliwie warto podkreślić.

Podsumowując uważam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcie naukowe spełnia warunki określone w art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. ustawy z dnia 20 lipca 2018 – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie dr. Marty Sobas do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

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