

AUTOREFERAT
OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

dr n. med. Marta Sobas
Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Wrocław 03.03.2022

1. Imię i nazwisko: Marta Sobas	4
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne	4
2.1. Tytuły	4
2.2. Posiadana specjalizacja lekarska	4
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	5
3.1. Zatrudnienie akademickie	5
3.2. Zatrudnienie szpitalniane	5
4. Omówienie osiągnięcia naukowego.....	5
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	5
4.2. Wykaz cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego	6
4.3. Wprowadzenie w tematykę badawczą, cele naukowe, uzyskane wyniki oraz potencjalne wykorzystanie w medycynie.....	8
4.4. Cele naukowe badań przedstawionych w pracach osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego	10
4.5. Omówienie osiągniętych wyników badań w cyklu prac zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego	11
4.6. Piśmiennictwo cytowane podczas omówienia celu naukowego	18
5. Informacja o wykazaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	21
5.1. Analiza bibliometryczna dorobku.....	21
5.2. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora.....	21
5.3. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.....	22
5.3.1. Ostra białaczka szpikowa.....	22
5.3.2. Nowotwory mieloproliferacyjne przewlekłe Filadelfia ujemne (MPN Ph-neg).....	24
5.3.3. Nowotwory limfoproliferacyjne.....	27
5.4. Staże w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych.....	28
5.5. Kierowanie lub udział w projektach badawczych:.....	28
5.5.1. Projekty w ramach badań własnych uczelni:.....	28
5.5.2. Udział w innych międzynarodowych projektach badawczych.....	28
5.6. Współpraca naukowa:	29
5.7. Nagrody i wyróżnienia:	29
5.8. Wygłoszone referaty na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych:	30
5.9. Aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych	31
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.	32
6.1. Działalność dydaktyczna	32
6.1.1. Opieka naukowa nad studentami	32

6.1.2. Opieka naukowa nad lekarzami / diagnostami laboratoryjnymi.....	33
6.1.3. Redakcja monografii i podręczników akademickich:	33
6.2. Działalność kliniczna	34
6.3. Działalność organizacyjna	34
7. Inne ważne informacje, dotyczące mojej kariery zawodowej.	34
7.1. Członkostwo w organizacjach i towarzystwach naukowych	34
7.2. Informacja o recenzowanych pracach naukowych	35
7.3. Działalność na rzecz pacjentów:	35

1. Imię i nazwisko: Marta Sobas

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne

2.1. Tytuły

2003: tytuł zawodowy lekarza - Wydział Lekarski Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

2004: tytuł zawodowy lekarza (po uprzednim zaliczeniu brakujących egzaminów wynikających z różnic programowych) – Wydział Lekarski, Uniwersytet w Santiago de Compostela, Hiszpania (Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela, Spain)

2010: doktor nauk medycznych – Wydział Lekarski, Uniwersytet w Santiago de Compostela, Hiszpania (Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela, Spain)

Tytuł pracy doktorskiej: „**Estudio clinico-bioloxico das neoplasias mieloproliferativas. As mutacions en JAK2 e investigacion de vias alternativas**” (Clinical and biological analysis of myeloproliferative neoplasms. Mutations in JAK2 and research into alternative pathways) – Wydział Lekarski, Uniwersytet w Santiago de Compostela, Hiszpania (Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela, Spain)

Ocena bardzo dobra „cum laude”

Promotorzy: prof. J.L. Bello i M.M. Perez-Encinas

Recenzenci: prof. E. Conde Garcia, prof. J. Sierra Gil, prof. J.C. Hernandez Boluda

28.02.2012: tytuł doktora nauk medycznych uznany za równoważny w Polsce

2.2. Posiadana specjalizacja lekarska

2009: specjalista hematolog, opiekun specjalizacji: prof. Jose Luis Bello Lopez, Szpital Kliniczny w Santiago de Compostela, Hiszpania

29.11.2010: uznanie kwalifikacji w zakresie specjalności hematologia przez Naczelną Izbę Lekarską w Polsce

09.12.2010: wpisanie na listę członków Dolnośląskiej Izby Lekarskiej oraz do okręgowego wpisu i rejestru lekarzy i lekarzy dentystów, numer prawa wykonywania zawodu 2592310

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

3.1. Zatrudnienie akademickie

10.2017-10.2018: asystent, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

10.2018 do chwili obecnej: adiunt, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

3.2. Zatrudnienie szpitalniane

05.2005 – 09.2010: rezydent (młodszy asystent), a następnie specjalista hematolog (starszy asystent), Oddział Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Santiago de Compostela, Hiszpania (Department of Hematology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain)

01.2011 – 03.2015: specjalista hematolog (starszy asystent), Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych we Wrocławiu

03.2015 – 12.2015: specjalista hematolog (starszy asystent), Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Powiatowy w Oleśnicy

02.2016 – nadal: specjalista hematolog (starszy asystent), Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

4. Omówienie osiągnięcia naukowego

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych

„Analiza czynników biologicznych i klinicznych wpływających na wyniki

leczenia ostrej białaczki promielocytowej”.

Osiągnięcie naukowe stanowi monotematyczny cykl pięciu artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych w latach 2019-2020 o łącznym współczynniku wpływu (ang. *Impact Factor*, IF) = 18,805 (MNIŚW/KBN = 420 punktów).

Mój wkład merytoryczny był znaczący przy powstawaniu wszystkich publikacji. Ponadto zaplanowałam i wykonałam samodzielnie większość analiz, które stanowią podstawę uzyskanych wyników.

Przed publikacją w recenzowanych czasopismach naukowych, wstępne wyniki badań zostały przedstawione na międzynarodowych konferencjach naukowych.

4.2. Wykaz cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

1. **Marta Sobas**, Anna Czyż, Pau Montesinos, Anna Armatys, Grzegorz Helbig, Aleksandra Hołowiecka, Agnieszka Pluta, Ewa Zarzycka, Beata Piątkowska-Jakubas, Maciej Majcherek, Krzysztof Lewandowski, Monika Podhorecka, Jolanta Oleksiuk, Anna Skręt, Dorota Hawrylecka, Renata Ewa Guzicka-Kazimierczak, Marzena Wątek, Tomasz Gromek, Grzegorz Charliński, Sebastian Grosicki, Wojciech Miśkiewicz, David Martinez-Cuadron, Miguel Angel Sanz, Tomasz Wróbel, Agnieszka Wierzbowska, Sebastian Giebel. **„Outcome of a real-life population of patients with acute promyelocytic leukemia treated according to the PETHEMA guidelines: the Polish Adult Leukemia Group (PALG) experience”.**

Clin.Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20(2): 105-113.

IF: 3,231

Pkt MNIŚW/KBN: 70,0

Byłam inicjatorem tego badania i zaproponowałam przeprowadzenie wielośrodkowej analizy niewyselekcjonowanej populacji „real-life” chorych z ostrą białaczką promielocytową (ang. *acute promyelocytic leukemia*, APL) diagnozowanych i leczonych w Polsce. Badanie to zostało przeprowadzone we współpracy ze stowarzyszeniem Polskiej Grupy do spraw Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. *Polish Adult Leukemia Group*, PALG). Mój wkład w powstanie pracy polegał na stworzeniu bazy, nadzorowaniu gromadzenia danych, brałam współudział w analizie danych, przeglądzie i wyborze piśmiennictwa, napisałam pracę jak też zredagowałam odpowiedzi dla recenzentów.

2. **Marta Sobas**, Rebeca Rodriguez-Veiga, Edo Vallenga, Monika Paluszewska, Javier de la Serna, Flor Garcia-Alvarez, Cristina Gil, Salut Brunet, Juan Bergua, Jose Gonzalez-Campos, Jose Maria

Ribera, Mar Tormo, Marcos Gonzalez, Isolda Fernandez, Celina Benavente, Jose D.Gonzalez-Sanmiguel, Jordi Esteve, Manuel Perez-Encinas, Olga Salamero, Felix Manso, Bob Lowenberg, Miguel A. Sanz, Pau Montesinos. **"Characteristics and outcome of adult patients with acute promyelocytic leukemia and increased body mass index treated with the PETHEMA Protocols"**.

Eur.J.Haematol. 2020; 104(3): 162-169.

IF: 2,997

Pkt MNiSW/KBN: 70.000

Zainicjowałam i zaplanowałam temat analizy, koordynowałam zbieranie danych dotyczących terapii chorych z APL z podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) w Polsce i w Hiszpanii, brałam udział w analizie zebranych danych, napisałam manuskrypt, przeprowadziłam dyskusję z recenzentami i sformułowałam odpowiedzi dla recenzentów

3. **Marta Sobas**, Pau Montesinos, Blanca Boluda, Teresa Bernal, Edo Vallenga, Josep Nomdedeu, Jose Gonzalez-Campos, Maria Chillon, Aleksandra Hołowiecka, Jordi Esteve, Juan Bergua, Jose David Gonzalez-Sanmiguel, Cristina Gil-Cortes, Mar Tormo, Olga Salamero, Felix Manso, Isolda Fernandez, Javier de la Serna, Maria-Jose Moreno, Manuel Perez-Encinas, Isabel Krsnik, Josep-Maria Ribera, Lourdes Escoda, Bob Lowenberg, Miguel Angel Sanz. **"An analysis of the impact of CD56 expression in de novo acute promyelocytic leukemia patients treated with upfront all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens"**.

Leuk.Lymphoma. 2019; 60(4): 1030-1035

IF: 2,969

Pkt MNiSW/KBN: 70.000

Zaplanowałam długoterminową re-analizę wcześniej opublikowanych danych dotyczących wpływu antygenu CD56 na rokowanie chorych z APL [28]. Celem tego badania było potwierdzenie danych na większej grupie chorych z dłuższym okresem obserwacji. Mój wkład w powstanie pracy to: koordynacja uzupełniania bazy danych dotyczących chorych na APL diagnozowanych i leczonych w Polsce: udział w analizie zebranych danych w rejestrze PALG i PETHEMA (hiszp. *Programa Español de Tratamiento en Hematologia*, hiszpańska grupa do spraw terapia w hematologii), wybór piśmiennictwa, napisanie manuskryptu i udział w formułowaniu odpowiedzi dla recenzentów.

4. **Marta Sobas**, Maria Carme Talarn-Forcadell, David Martinez-Cuadron, Lourdes Escoda, Maria J.Garcia-Perez, Jose Mariz, Maria J.Mela-Orsorio, Isolda Fernandez, Juan M. Alonso-Dominguez, Javier Cornago-Navascues, Gabriela Rodriguez-Macias, Maria E.Amutio, Cardlos Rodriguez-Medina, Jordi Esteve, Agnieszka Sokół, Thais Murciano-Carrillo, Maria J.Calasanz, Manuel Barrios, Eva Barragan, Miguel A.Sanz, Pau Montesinos. **"PLZF-RAR α , NPM1-RAR α , and other acute promyelocytic leukemia variants: the PETHEMA registry experience and systematic literature review"**.

Cancers. 2020; 12(5): art.1313 [21 s].

IF₂₀₁₇: 6,639

Pkt MNiSW/KBN: 140.000

Mój udział polegał na:

opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu danych chorych leczonych w ośrodkach współpracujących w ramach PALG, współkoordynowaniu zbierania danych chorych leczonych w ośrodkach współpracujących w ramach organizacji PETHEMA, udziale w analizie zebranych danych, zgromadzeniu literatury, zestawieniu danych z naszej analizy z wynikami wcześniej opublikowanymi, napisaniu manuskryptu oraz, sformułowaniu-odpowiedzi na uwagi recenzentów.

5. Olga Salamero, David Martinez-Cuadron, **Marta Sobas**, Celina Benavente, Susana Vives, Javier de la Serna, Manuel Perez-Encinas, Lourdes Escoda, Cristina Gil, Salut Brunet, Fernando Ramos, Jordi Esteve, Marilus Amigo, Isabel Krsnik Felix Manso, Jesus Arias, Jose Gonzalez-Campos, Josefina Serrano, Jolanta Oleksiuk, Manuel Barrios, Raimundo Garcia-Boyero, Andres Novo, Miguel A.Sanz, Pau Montesinos. "Real life outcomes of patients aged ≥ 75 years old with acute promyelocytic leukemia: experience of the PETHEMA registry". *Leuk.Lymphoma*. 2019; 60(11): 2720-2732.

IF₂₀₁₇: 2,969

Pkt MNiSW/KBN: 70.000

Jako koordynator terapii APL w Polsce w ramach PALG uczestniczyłam w zaprojektowaniu badania, byłam odpowiedzialna za koordynowanie zbierania danych o chorych APL w Polsce, interpretowałam uzyskane wyniki, uczestniczyłam w redagowaniu manuskryptu.

4.3. Wprowadzenie w tematykę badawczą, cele naukowe, uzyskane wyniki oraz potencjalne wykorzystanie w medycynie

APL jest rzadkim (około 5-10%), lecz agresywnym podtypem ostrej białaczki szpikowej (ang. *Acute Myeloid Leukemia*, AML). Nie jest znana częstość występowania w Polsce, lecz podobnie jak w innych krajach ilość zachorowań wzrasta. Autorzy niedawnego opracowania (1) zwracają uwagę, że o ile w USA częstość występowania APL wynosiła 0,11/100 000 w latach 1975-1990 (2), to w latach 2000-2014 była trzykrotnie większa 0,32/100 000 (3). Szczyt zachorowania na APL przypada między 15 a 60 rok życia, bez predylekcji płci [4-5].

U podstaw klasycznej postaci APL leży występowanie wzajemnej translokacji pomiędzy chromosomem 15 a 17, prowadzącej do powstania białka fuzyjnego PML-RAR α (ang. *Promyelocytic*

Leukemia Gene – Retinoic Acid Receptor Alpha), którego obecność blokuje różnicowanie promielocytów do dojrzałych granulocytów [4-6]. Istnieją również rzadkie wariantowe translokacje obejmujące gen $RAR\alpha$, a najczęstszą z nich jest translokacja t(11;17)(q23,q21), która obejmuje gen *PLZF* (ang. *Promyelocytic Leukemia Zinc Factor*) [7]. Wariantowe postacie APL (ang. *variant APL*, vAPL) charakteryzuje brak lub słaba wrażliwość na kwas all-transretinowy (ang. *All-Trans Retinoic Acid*, ATRA), a przez to gorsze rokowanie [7-8].

APL ma charakterystyczny obraz kliniczny: gwałtowny przebieg i wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych i/lub zakrzepowych związanych z rozszanym krzepnięciem wewnątrznaczyniowym [4-5, 9]. Dlatego też APL konieczna jest pilne ustalenie rozpoznania i jak najszybsze rozpoczęcie leczenia, najlepiej w ośrodkach referencyjnych.

Wprowadzenie do terapii APL dwóch leków: ATRA i trójtlenku arsenu (ang. *Arsenic Trioxide*, ATO) spowodowało, że APL z białaczki o fatalnym rokowaniu, stała się chorobą potencjalnie wyleczalną [4-5, 10-13-17].

Początkowo ATRA stosowana była w monoterapii, lecz dopiero połączenie ATRA z chemioterapią opartą na antracyklinach (schemat AIDA czyli ATRA plus idarybicycyna) pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi całkowitej (ang. *Complete Remission*, CR) u 90-95% chorych [10-17]. Wprowadzenie przez Sanz i wsp. w 2000 r. skali ryzyka nawrotu APL pomogło zmodyfikować terapię ALP. Skala ta definiuje chorych w zależności od liczby leukocytów (\leq ryzyko niskie, $> 10 \times 10^9/l$ ryzyko wysokie) oraz płytek ($> 40 \times 10^9/l$ ryzyko niskie, $\leq 40 \times 10^9/l$ ryzyko pośrednie) przy rozpoznaniu [18-20]. Kolejne protokoły leczenia APL dostosowywały intensywność leczenia (m. in. modyfikując dawki idarubicyny, dołączając cytarabinę) do ryzyka określanego wg skali Sanz.

ATO do terapii APL zostało wprowadzone przez Chińczyków w latach 70 tych XX wieku [10, 21]. Dobre wyniki leczenia wznowy APL (CR u 80–90% chorych) [22-24] oraz mniejsza toksyczność w porównaniu ze standardową chemioterapią, spowodowały, że wiele grup badawczych włączyło ATO do I linii leczenia APL. Analizy wyników badań udowodniły, że odsetek CR (86–95%) po leczeniu ATO do I linii leczenia był porównywalny do wartości uzyskiwanych po standardowej terapii AIDA [11-17]. W badaniu wieloośrodkowym, randomizowanym 3 fazy, przeprowadzonym na chorych z APL niskiego i pośredniego ryzyka, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w CR między grupą leczoną ATRA plus ATO vs AIDA (100% vs 95%; $p = 0,12$) [13]. Jednakże, w grupie leczonej ATRA plus ATO obserwowano mniejszy odsetek nawrotów, co przekładało się na wydłużenie przeżycia całkowite (ang. *Overall Survival*, OS) i 2-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *Event Free Survival*, EFS). Ponadto leczenie ATRA plus ATO wiązało się również z istotnie mniejszą toksycznością hematologiczną i niższym ryzykiem powikłań infekcyjnych oraz większym prawdopodobieństwem toksyczności wątrobowej w porównaniu ze standardowym leczeniem indukującym [13, 15]. Wyniki te zmieniły strategię leczenia APL o niskim i

pośrednim ryzyku. Obecnie, wg zaleceń Europejskiej Sieci Białaczkowej (ang. *European Leukemia Net*, ELN), w tej grupie chorych rezygnuje się z konwencjonalnej chemioterapii w skojarzeniu z ATRA, a zaleca się stosowanie schematów bazujących na ATRA plus ATO [4-5]. W Polsce chorzy z APL leczeni są wg protokołów grupy PETHEMA, wg schematu AIDA a od maja 2019 wg schematu ATRA +ATO (z wyjątkiem grupy ryzyka wysokiego nadal leczonej wg schematu AIDA). Wysoka skuteczność terapii AIDA oraz ATRA plus ATO spowodowała, że allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (alloHSCT) jest rozważane jako terapia drugiego rzutu, przede wszystkim we wznowie APL po uzyskaniu CR i w przypadku dodatniej choroby resztkowej wykrywanej molekularnie (obecność białka fuzyjnego PML-RAR α po zakończeniu terapii konsolidacyjnej) [25]. AlloHSCT jest także brane pod uwagę w przypadku vAPL [7-8].

APL jest chorobą potencjalnie wyleczalną (CR w > 90% chorych), jednak rokowanie w tej jednostce chorobowej mogłoby ulec dalszej poprawie. W tym celu należy między innymi zredukować ED związanej z opóźnionym rozpoznaniem oraz toksycznością terapii (niedostosowanie intensywności terapii np. do wieku czy BMI chorego). Kolejnym problemem jest ograniczenie występowania późnej toksyczności związanej z terapią (schematy AIDA vs ATRA plus ATO). Dodatkowo konieczna jest identyfikacja nowych potencjalnych czynników o znaczeniu rokowniczym oraz schematów postępowania w przypadku vAPL [26].

4.4. Cele naukowe badań przedstawionych w pracach osiągnięcia naukowego zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego

Cele prowadzonych badań:

1. Analiza wyników leczenia według schematów AIDA niewyselekcjonowanej „real life” populacji chorych z APL z szczególnym uwzględnieniem wczesnej śmiertelności (ang. *Early Death*, ED) oraz ryzyka nawrotu choroby
2. Analiza potencjalnych nowych czynników przewidywania ryzyka nawrotu choroby u leczonych chorych z terapii APL:
 - czynniki kliniczne (otyłość/nadwaga, wiek)
 - czynniki biologiczne (obecność antygenu CD56, wariantowe translokacje genu RAR α)

Cele przedstawione powyżej, będące wynikiem moich zainteresowań naukowych realizowałam w trakcie pracy w Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Moje badania realizowałam dzięki wsparciu finansowemu ze środków FEDER (CIBERONC (CB16/12/00284)) i Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (2016/0158).

Materiał badany stanowili chorzy z APL zdiagnozowani i leczeni w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku oraz w innych ośrodkach współpracujących z PALG oraz pacjenci raportowani do rejestru PETHEMA. Wszyscy chorzy byli włączani do następujących po sobie wersji protokołu terapeutycznego APL wg. PETHEMA (APL1996, 1999, 2005, 2012 oraz 2017 r.). Przed włączeniem do badania chorzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu i na publikację uzyskanych wyników.

4.5. Omówienie osiągniętych wyników badań w cyklu prac zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego

APL z choroby o dramatycznym przebiegu, stała się schorzeniem potencjalnie wyleczalnym. Dlatego coraz ważniejszym aspektem jest redukcja wskaźnika ED, ryzyka nawrotów oraz zmniejszenia toksyczności związanej z terapią.

APL to choroba rzadka, dlatego aby móc wyciągnąć wartościowe wnioski z przeprowadzanych analiz, konieczna jest współpraca wieloośrodkowa, najlepiej międzynarodowa. Dlatego też dwie organizacje PALG i PETHEMA podjęły się współpracy, celem lepszego scharakteryzowania tej jednostki chorobowej. Zgodnie z decyzją PALG i PETHEMA, zostałam mianowana na osobą koordynującą tę współpracę. Do moich obowiązków należy nadzorowanie raportowania polskich chorych z APL, tłumaczenie i wprowadzanie w Polsce nowych protokołów leczenia APL (APL 2012 oraz APL2017), konsultowanie trudności związanych z diagnostyką i terapią APL w ośrodkach współpracujących. Ponadto, co roku biorę aktywny udział w spotkaniach organizacji PETHEMA, gdzie omawiamy osiągnięcia oraz problemy związane z terapią APL w Polsce i w ośrodkach zrzeszonych w ramach organizacji PETHEMA, dyskutujemy nowe projekty badawcze. Z mojej inicjatywy zainicjowane zostały wspólne projekty badawcze PALG i PETHEMA, które należą do poniżej omawianego cyklu habilitacyjnego.

Praca nr 1 pt: „Outcome of a real-life population of patients with acute promyelocytic leukemia treated according to the PETHEMA guidelines: the Polish Adult Leukemia Group (PALG) experience”.

Wprowadzenie ATRA do terapii APL spowodowało, że APL z białaczki o fatalnym rokowaniu, stała się chorobą potencjalnie wyleczalną. Zgodnie z wynikami badań klinicznych, stosując ATRĘ w połączeniu z chemioterapią bazującą na antracyklinach (schemat AIDA), uzyskujemy CR u 90-95% chorych z APL [10-17]. Jednakże opublikowane dotychczas nieliczne analizy „real-life data”, pokazują że wyniki leczenia niewyselekcjonowanej grupy chorych są gorsze niż wyselekcjonowanej populacji biorącej udział w

badaniu klinicznym [22-23]. Ta różnica wynika z wielu czynników. W populacji „real-life” analizowani są chorzy, którzy umarli bądź przed rozpoczęciem leczenia lub we wczesnej fazie terapii, pacjenci którzy nie spełniają kryteriów włączenia do badania (np. zły stan ogólny, kobiety ciężarne, pacjenci w zaawansowanym wieku, chorzy z wtórną APL, pacjenci leczeni wg innego schematu terapeutycznego monoterapią ATRA, itd.). Szczególnie ważnym zagadnieniem jest zagadnienie ED, gdyż w znaczny sposób może ona pogarszać rokowanie potencjalnie wyleczalnej białaczki. Częstość ED w badaniach klinicznych wynosiła zaledwie między 5% a 10%, za to w badaniach „real-life” była znacznie wyższa między 17,3-32 % [27-28].

Celem pracy była ocena analiza wyników leczenia niewyselekcjonowanej „real-life” populacji APL leczonych w Polsce. Tego typu analiza nigdy jeszcze nie była przeprowadzona na grupie polskich chorych.

Praca ta powstała w wyniku mojej współpracy z ośrodkami należącymi do stowarzyszenia PALG. Przeprowadziłam analizę retrospektywną wieloośrodkową. W pierwszym etapie pracy stworzyłam rejestr polskich chorych z APL, w którym zwróciłam szczególną rolę na aspekty analizy „real-life”: pozyskanie danych chorych którzy zmarli (10 chorych, 3.5%) zanim rozpoczęto leczenie jak i tych, którzy z różnych przyczyn (zły stan ogólny, APL wtórna do uprzedniej chemioterapii, zbyt zaawansowany wiek, ciąża) nie byli leczeni według protokołów leczenia PETHEMA (37 chorych, 13.1%).

Ostatecznie do badania włączyłam 283 chorych leczonych w 20 polskich szpitalach w latach 2005-2017. Większość chorych była leczona modyfikowanymi na przestrzeni lat protokołami grupy PETHEMA (APL1999, APL2005 oraz APL2012). CR uzyskano zaledwie u 78,4% chorych (214 z 273), prawdopodobieństwo 4 letniego OS wyniosło tu 67%, a czas przeżycia wolny od objawów (ang. event free survival, EFS) 64%. Ponadto częstość ED czyli zgonu przed rozpoczęciem leczenia lub do 30 dnia terapii indukcyjnej wyniosła 20,1%. W kolejnym etapie skupiłam się na analizie przyczyn ED: były nimi w 45,6% powikłania krwotoczne, w 17.5% infekcyjne oraz w 14.5% zespół różnicowania (ang. *Differentiation Syndrome*; DS). Zanalizowałam też czynniki ryzyka ED. W oparciu o przeprowadzoną analizę potwierdziłam, że wyniki leczenia niewyselekcjonowanej grupy chorych z APL są znacznie gorsze w porównaniu do tych prezentowanych w badaniach klinicznych.

1. Krótsze OS w głównej mierze wiąże się z wysoką ED, która w naszej populacji wyniosła 20.1% (n=57).
2. Do czynników predykcyjnych dla ED i OS zaliczamy: stan ogólny chorego oceniany wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) >2, wiek > 60 lat oraz obecności epizodów krwotocznych w chwili diagnozy zaś w przypadku EFS dodatkowo wykazano zależność od liczby leukocytów > 10 x 10⁹/l.

Uzyskane wyniki potwierdziły, że pomimo znacznego postępu w diagnostyce oraz terapii APL, ED w tej grupie chorych stanowi nadal poważny problem kliniczny. Ważnym przekazem wynikającym z publikacji jest konieczność szybkiej diagnozy oraz podjęcia terapii w ośrodku referencyjnym-

Wyniki omawianej analizy zostały dobrze ocenione, umożliwiono mi ich zaprezentowanie w postaci plakatu na 23 konferencji European Hematology Association w Sztokholmie (14-17.06.2018; plakat PF244).

Praca nr 2 pt.: "Characteristics and outcome of adult patients with acute promyelocytic leukemia and increased body mass index treated with the PETHEMA Protocols".

Zgodnie z danymi literaturowymi odsetek otyłych pacjentów z APL jest wyższy (50%) niż w przypadku pozostałych AML (38%) [29]. Wyniki niektórych dotychczas opublikowanych badań sugerowały gorsze wyniki leczenia według schematu AIDA chorych z rozpoznaniem APL i z nadwagą: krótszy OS, większą częstość występowania DS, zwiększona częstość nawrotów [29-31]. Dlatego zaproponowałam analizę retrospektywną, wieloośrodkową, na dużej ilości chorych z APL, leczonych jednolicie według schematu AIDA wg protokołu PETHEMA, któraby oceniła ewentualny wpływ BMI na rokowanie chorych z APL. Zgodnie z moją wiedzą, jest to największe dotychczas opublikowane badanie analizujące zależność nadwagi/otyłości i rokowania wśród chorych z APL.

Ostatecznie do badania włączono 1320 chorych z APL zdiagnozowanych i leczonych w ośrodkach w Hiszpanii, Holandii, Belgii, Argentynie, Urugwaju, Czechach oraz Polsce w latach 1996-2012. Kwalifikacja chorych do grup badanych odbywała się na podstawie indeksu masy ciała: niedowaga ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$), waga prawidłowa ($18.5-25 \text{ kg/m}^2$), nadwaga ($25-29.9 \text{ kg/m}^2$) oraz otyłość ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Nadwagę lub otyłość ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) stwierdzono u 59% ($n=775$), a wagę prawidłową lub niedowagę ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) u 41% ($n=545$) APL.

Podstawowym celem analizy, było udzielenie odpowiedzi czy otyłość ma negatywny wpływ na rokowanie chorych z APL. 5-letnia analiza OS wykazała istotnie gorsze wyniki w grupie z $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ vs $< 25 \text{ kg/m}^2$ (74 vs 80%; $p=0,006$). Natomiast w analizie wielowariantowej nie udowodniłam, aby BMI było niezależnym niekorzystnym czynnikiem ryzyka dla OS w przeciwieństwie do zaawansowanego wieku, wyższego wskaźnika ryzyka wg Sanz oraz terapii wg. protokołu PETHEMA LPA96 (schemat bez ATRA) / LPA99 (schemat przed wprowadzeniem stratyfikacji terapii wg grup ryzyka nawrotu). Ponadto, nie potwierdziłam związku między większym BMI, a wystąpieniem wznowy APL. Wykazałam, że nadwaga/otyłość istotnie pogarszają wyniki leczenia chorych z APL, ale niezależnymi niekorzystnymi czynnikami ryzyka dla przebiegu APL.

W kolejnym etapie postanowiłam sprawdzić jaka jest relacja między BMI a czynnikami klinicznymi i biologicznymi u chorych z APL. Wykazałam zależność między $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ a płcią męską, zaawansowanym wiekiem (średnia wieku dla $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ vs $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ wynosiła 38 vs 48; $p < .0001$), 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: 29% vs 26%; $p=0.4$). Większa częstość powikłań i większa śmiertelność podczas terapii indukcyjnej chorych z APL oraz BMI ≥ 25 kg/m² ma najprawdopodobniej złożoną przyczynę i związana zarówno z bardziej zaawansowanym wiekiem oraz zmianami typowymi dla osób z nadwagą niż z APL.

Na podstawie uzyskanych wyników nie można odpowiedzieć na pytanie czy stwierdzana wśród otyłych chorych z APL większa częstość powikłań, może wynikać z niedostosowania dawki ATRA i chemioterapii do masy ciała chorego. Dotychczas stosowane protokoły PETHEMA nie rekomendowały czy w przypadku osób otyłych dawka leków ma być obliczana wg. masy rzeczywistej czy idealnej. W obecnie obowiązującym protokole terapeutycznym PETHEMA APL2017 zalecono limit dawki ATO (tak aby nie przekraczać dawki ATO 20 mg/dziennie).

Praca nr 3 pt.: "An analysis of the impact of CD56 expression in de novo acute promyelocytic leukemia patients treated with upfront all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens".

Aby poprawić efektywność terapii APL, nadal konieczne są badania nad potencjalnymi czynnikami złego rokowania. Jednym z nich jest antygen CD56. W kilku pracach sugerowano związek między ekspresją antygenu CD56 na powierzchni patologicznych promielocytów, a krótkim czasem trwania remisji i większym ryzykiem pozaszpikowego nawrotu u chorych z APL. Dane nadal jednak nie są jednoznaczne [32-33].

W poprzedniej analizie grupy PETHEMA opublikowanej w roku 2011, obejmującej 651 chorych leczonych schematem AIDA, zaobserwowano wyższy odsetek nawrotów wśród pacjentów CD56(+) vs CD56(-): 22% vs 10%; $p=0,006$ [32]. Bazując na tych wynikach, marker CD56 został włączony, jako dodatkowy czynnik ryzyka do protokołu terapeutycznego PETHEMA APL2012. Rekrutacja do tego badania została zakończona w roku 2020, ale wyniki analizy są w trakcie opracowywania.

Dlatego też przed zakończeniem tej analizy, postanowiłam potwierdzić rokownicze znaczenie markera CD56 u chorych z APL na na większej liczbie chorych z dłuższym okresem obserwacji. Do badania włączonych zostało 956 pacjentów z APL, leczonych i obserwowanych w latach 1996-2012, czyli przed inicjacją badania APL2012. Wszyscy chorzy byli leczeni wg schematu AIDA zgodnie z sukcesywnie

modyfikowanymi protokołami PETHEMA (APL96, APL99 i APL2005). Dodatni marker CD56 (+) na patologicznych promielocytach stwierdzono u 10 % chorych (n=95).

Przeprowadzona analiza potwierdziła, że 5-letnie OS że jest gorsze w przypadku APL CD56(+) vs APL CD56 (-): 75% vs 83%; $p=0.003$. Śmiertelność podczas terapii indukcyjnej wśród chorych z APL CD56(+) vs APL CD56(-) była większa: 16% vs. 8%; $p=0.02$. Fakt ten może wynikać z tego, że chorzy z APL CD56(+) w chwili diagnozy charakteryzowali się: większą liczbę leukocytów ($p=0.005$), niższym stężeniem albumin ($p=0.02$) oraz gorszym stanem ogólnym wg skali ECOG ($p=0.008$) w porównaniu do chorych z APL CD56(-). Na podstawie przeprowadzonej przeze mnie analizy, udowodniłam, że marker CD56 jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z APL leczonych wg protokołów AIDA. Zarówno w poprzedniej analizie [Pau], jak i w obecnej udowodniony został związek CD56 z innymi czynnikami biologicznymi o potencjalnie złym 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 ($p=0.001$).

Potwierdziłam związek obecności CD56 z ryzykiem wystąpienia nawrotu APL: 5-letnia kumulacja częstości występowania nawrotu (ang. *Cummulative Incidence of Relapse*, CIR) dla APL CD56 (+) vs CD56 (-) wyniósł 33% vs 10% ($p=0.006$) podczas gdy w poprzednim badaniu (mniejsza populacja, krótszy okres obserwacji) - 22% vs 10% ($p=0,006$). Ta zależność dotyczy także nawrotów w centralnym układzie nerwowym (CUN): 6% vs 1% dla CD56 (+) vs CD56 (-) ($p<0.001$).

Moja praca nad wpływem antygenu CD56 na rokowanie chorych z APL leczonych schematem AIDA jest kontynuowana. Jestem zaangażowana w analizę wyników leczenia protokołem APL2012. Warto też podkreślić, że rola tego markera jest sugerowana przez inne grupy badawcze – w 2020 r. ukazała się publikacja grupy z Japonii [33]. Jak wcześniej wspominałam częstość występowania markera CD56 (+) wśród chorych z APL jest niewielka. Dlatego w przypadku tej grupy chorych tak ważna jest analiza wieloośrodkowa, a najlepiej o zakresie międzynarodowym jak ta powstała we współpracy grup PALG i PETHEMA.

Praca nr 4 pt.: “PLZF-RAR α , NPM1-RAR α , and other acute promyelocytic leukemia variants: the PETHEMA registry experience and systematic literature review”.

Nadal nierozwiązanym problemem jest diagnostyka i terapia chorych z vAPL [7-8]. U podstaw klasycznej postaci APL leży występowanie wzajemnej translokacji pomiędzy chromosomem 15 a 17, prowadzącej do powstania białka fuzyjnego PML-RAR α , którego obecność blokuje różnicowanie promielocytów do dojrzałych granulocytów [4-6]. Istnieją również rzadkie wariantowe translokacje obejmujące gen RAR α .

Częstość występowania vAPL to ~1-2% wszystkich APL. W literaturze opisanych jest 14 różnych vAPL, a najczęstszą postacią jest APL z t(11;17)(q23,q21), obejmującą gen *PLZF* (ang. *Promyelocytic Leukemia Zinc Factor*) – stanowi ona około 0,8% wszystkich APL. Znacznie rzadziej opisywane są inne translokacje między innymi: t(5;17)(q32,q21), obejmująca gen *NPM*, t(11;17)(q13,q21), obejmująca gen *NuMA* oraz t(11;17)(q11,q21), obejmująca gen *STAT5b* kodujący kinazę JAK. Na chwilę obecną brak standardów postępowania leczniczego w przypadku wariantowych postaci APL. Niektóre z vAPL charakteryzuje brak lub słaba wrażliwość na ATRA/ATO co wiążące się z gorszym rokowaniem [7-8]

Celem pracy było analiza vAPL zareportowanych do rejestru PALG/PETHEMA oraz ich porównanie z dotychczas opublikowanymi przypadkami. Przeprowadzono analizę 60 manuskryptów: 58 pracach oryginalnych i 2 poglądowych (łącznie 79 chorych). Pracę tę zainicjowałam ze względu na potrzebę stworzenia jednolitych rekomendacji w kwestii terapii vAPL tej rzadkiej jednostki chorobowej.

Do badania włączyłam 2895 chorych APL z rejestru PALG i PETHEMA, zdiagnozowanych i leczonych w latach 1996 – 2020. Postać vAPL stwierdziłam u 11 (0,4%) chorych. Średni wiek chorych wynosił około 40 lat, dominowali mężczyźni (9/11), z leukocytozą i koagulopatią w chwili diagnozy oraz z wysokim ryzykiem wg Sanz u 50% chorych. W kwestii terapii chorzy byli leczeni zgodnie z decyzją ośrodka macierzystego: 8 chorych otrzymało schemat AIDA, 3 schemat bazujący na chemioterapii. AlloHSCT wykonano w pierwszej CR u dwóch chorych i w drugiej CR u jednego chorego – wszyscy chorzy żyją nadal w CR. Podczas 60 (8-101) miesięcznego okresu obserwacji: 8 (73%) chorych żyło nadal, 3 zmarło. Z 9 chorych, którzy osiągnęli pierwszą CR, u 4 wystąpiła wznowa (3 z nich miało nawrót w centralnym układzie nerwowym).

Wnioski wynikające z analizy:

1. Częstość (0,4%) występowania vAPL w analizowanej populacji była mniejsza niż dotychczas raportowana (1-2%) [4-5].
2. Postać wariantowa-PLZF-RAR α występowała najczęściej (n=9; 0,3%), a następna 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 diskutowane, ale niewątpliwie powinno być zalecana w CR2.

Praca nr 5 pt.: Real life outcomes of patients aged ≥ 75 years old with acute promyelocytic leukemia: experience of the PETHEMA registry".

Dane na temat sposobu leczenia oraz jego wyników u chorych na APL w wieku powyżej 75 lat są skąpe. Dzieje się tak ponieważ szczyt zachorowań na APL przypada między 15 a 60 rok życia, ale też dlatego że chorzy w starszym wieku często są wykluczani z udziału w badaniach klinicznych [34]. Analiza przeprowadzona przez grupę PETHEMA wykazała, że terapia AIDA ze zredukowanymi dawkami leków daje szansę na lepsze wyniki w tej grupy chorych. Jednakże analiza ta nie obejmowała wielu chorych w wieku > 75 lat. Dlatego też z inicjatywy dr Olgi Salamero i dr Davida Martinez-Cuadron z grupy PETHEMA oraz mojej w imieniu grupy PALG zainicjowaliśmy badanie wśród starszych APL (≥ 75 lat).

Celem pierwszorzędowym badania była analiza retrospektywna „real life data” dotycząca sposobu oraz wyników leczenia chorych z APL w zaawansowanym wieku. Jako cele drugorzędowe ustalono oraz ocenę toksyczności i konieczności hospitalizacji oraz przyczyn zgonu wśród chorych leczonych intensywnie według schematu AIDA.

Do analizy włączono 120 chorych (wiek ≥ 75 lat) spośród 2501 zareportowanych w rejestrze PETHEMA (lata 1997-2017). Średnia wieku grupy badanej wyniosła 78 lat (75-90), 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%. 3 letnie DFS, dla chorych w CR po schemacie AIDA, wyniosło 73% vs 47% dla grupy leczonej ATRA w monoterapii. 3 letni-NRM był dość wysoki i wyniósł 15%. Pacjenci u których nie zastosowano schematu AIDA charakteryzowali się złym stanem ogólnym ($n=17$; 14%), mieli wiek ekstremalny ($n=10$; 8%) i/lub 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 (OS to okres 8,3 mies), wyniki naszej analizy wskazują na możliwość osiągnięcia dość dobrych wyników w tej grupie chorych za pomocą leczenia wg schematu AIDA (CR w grupie leczonej AIDA vs ATRA w monoterapii).
2. Terapia starszych 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 opublikowanych 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 stosowane w ośrodkach PALG i PETHEMA.

W związku z faktem, że w starszym wieku występuje bardzo rzadko, analiza ta mogła być przeprowadzona tylko w ramach ścisłej współpracy grup PETHEMA i PALG. Należy podkreślić iż autorzy Olga Salamero, David Martinez-Cuadron oraz Marta Sobas mieli równorzędny wkład w powstanie pracy. Na wagę tej pracy wskazuje fakt, iż organizacje PALG i PETHEMA zostały zaproszone przez rejestry Intergroup Napoleon, APL Group i Johns Hopkins University of Maryland do rozszerzonej reanalizy danych dotyczących starszych chorych z APL. Wyniki tej pracy zostały opublikowane na łamach czasopisma Leukemia ("Outcome of older (≥ 70 years) APL patients frontline treated with or without arsenic trioxide - an international collaborative study"). Praca ta jest omawiana poniżej w punkcie 5.3 (Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora).

4.6. Piśmiennictwo cytowane podczas omówienia celu naukowego

1. Kamatth G.R., Tremblay D, Coltoff A et al.: Comparing the epidemiology, clinical characteristics and prognostic factors of acute myeloid leukemia with and without acute promyelocytic leukemia. *Carcinogenesis* 2019; 40:651-660.
2. Chen Y et al.: Acute promyelocytic leukemia: a population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer* 2012; 118: S811-S818.
3. Murthy G.S.G et al.: Recent trends in the incidence and outcomes of acute promyelocytic leukemia in United States. *Blood* 2017; 139: 2578
4. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019;133(15):1630-1643.
5. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):16-27.
6. Chen Z., Tong J.H., Dong S. i wsp. Retinoic acid regulatory pathways, chromosomal translocations, and acute promyelocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 15: 147–156.

7. Chen S.J., Zelent A., Tong J.H. i wsp. Rearrangements of the retinoic acid receptor alpha and promyelocytic leukemia zinc finger genes resulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2260–2267.
8. Geoffroy MC, de Thé H. Classic and Variants APLs, as Viewed from a Therapy Response. *Cancers* 2020;12(4):967.
9. Sanz MA, Montesinos P. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res.* 2020 Jul;191 Suppl 1:S63-S67.
10. Huang M.E., Ye Y.C., Chen S.R. i wsp. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567–572.
11. Sanz M.A., Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 495–503.
12. Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. i wsp. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002; 100: 4298–4302.
13. Fenaux P., Chastang C., Chevret S. i wsp. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999; 94: 1192–1200.
14. Soignet S.L., Maslak P., Wang Z.G. i wsp. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1341–1348.
15. Fenaux P., Le Deley M.C., Castaigne S. i wsp. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood* 1993; 82: 3241–3249.
16. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369:111-121.
17. Ferrara F, Molica M, Bernardi M. Drug treatment options for acute promyelocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Aug 5:1-11.
18. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, i wsp. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood.* 2000;96(4):1247-53.
19. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M. i wsp. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010; 116: 3171–3179.
20. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. PETHEMA and HOVON Groups. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of

- cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137-5146.
21. Kumana CR, Mak R, Kwong YL, et al. Resurrection of Oral Arsenic Trioxide for Treating Acute Promyelocytic Leukaemia: A Historical Account From Bedside to Bench to Bedside. *Front Oncol* 2020;10:1294.
 22. Soignet S.L., Frankel S.R., Douer D. i wsp. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3852–3860.
 23. Au W.Y., Lie A.K., Chim C.S. i wsp. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 752–757.
 24. Shigeno K., Naito K., Sahara N. i wsp. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int. J. Hematol.* 2005; 82: 224–229.
 25. Sanz J, Montesinos P, Sanz MA. Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Promyelocytic Leukemia. *Front Oncol.* 2021;11:614215.
 26. Stahl M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(13):3107-3115.
 27. Nørgaard JM, Friis LS, Kristensen JS, et al. Danish Acute Leukemia Group. Addressing the room for improvement in management of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2019;102(6):479-485.
 28. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia.* 2011;25(7):1128-34.
 29. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: a pooled analysis from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol.* 2016;91(2):199-204.
 30. Kashanian SM, Li AY, Mustafa Ali M, et al. Increased body mass index is a risk factor for acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haem.* 2021;2(1):33-39.
 31. Mazzarella L, Botteri E, Matthews A, et al. Obesity is a risk factor for acute promyelocytic leukemia: evidence from population and cross-sectional studies and correlation with FLT3 mutations and polyunsaturated fatty acid metabolism. *Haematologica.* 2020;105(6):1559-1566.
 32. Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood.* 2011;117(6):1799-805.

33. Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, et al. Impact of CD56 Continuously Recognizable as Prognostic Value of Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Multivariate Analyses in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL204 Study and a Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1444.
34. Klepin HD, Neuendorff NR, Larson RA, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia in older patients: recommendations of an International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(8):1199-1209.

5. Informacja o wykazaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

5.1. Analiza bibliometryczna dorobku

Mój dotychczasowy dorobek naukowy, w którym jestem autorem/współautorem obejmuje 32 prac, w tym 18 oryginalnych, 6 poglądowych, 5 prac kazuistycznych, 3 listów naukowych do redakcji czasopisma, 2 rozdziałów w monografii naukowej (stan na 03.03.2022r.).

Jestem też autorem/współautorem wielu komunikatów zjazdowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.

Sumaryczny współczynnik wpływu (ang. impact factor, IF) wynosi 130,014, punktacja MNiSW/KBN = 2627. Sumaryczny Impact Factor (IF) 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 519) z dn. 03.03.2022r.

Indeks Hirscha (H-index) według bazy Web of Science wynosi 6 (03.03.2022r).

Moje zainteresowania naukowe koncentrują się wokół tematyki AML oraz nowotworów mieloproliferacyjnych Filadelfia-ujemnych (ang. *myeloproliferative neoplasm Philadelphia negative*, MPN Ph-neg).

5.2. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Diagnostyka molekularna MPN Ph-neg. Zainteresowałam się problematyką nowotworów mieloproliferacyjnych w 2006 roku, kiedy rozpoczęłam studia doktorackie na Wydziale Lekarski,

Uniwersytetu w Santiago de Compostela w Hiszpanii. W 2007 r. odbyłam staż naukowy pod kierownictwem profesora Radka Skody w laboratorium badawczym na Uniwersytecie w Bazylei w Szwajcarii. W okresie tym zgłębiałam technikami ilościowej analizy mutacji JAK2V617F. Wyniki badań w tym zakresie zaowocowały dwoma publikacjami w 2008 r. w czasopiśmie Blood ("Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice". Blood. 2008; Vol.111 no.8 s.3931-3940) i w 2009 r. w czasopiśmie Haematologica ("Concordance of assays designed for the quantification of JAK2V617F: a multicenter study". Haematologica. 2009 Vol.94 no.1 s.38-45). . Zdobytą wiedzę wykorzystałam do przeprowadzenia ilościowej analizy mutacji JAK2V617F oraz korelacji otrzymanych wyników z przebiegiem klinicznym chorych MPN Ph(-) diagnozowanych i leczonych w Santiago de Compostela w Hiszpanii. Praca ta zaowocowała rozprawą doktorską: „Estudio clinico-bioloxico das neoplasias mieloproliferativas. As mutacions en JAK2 e investigacion de vias alternativas” - tytuł polski: „Analiza kliniczno-biologiczna nowotworów mieloproliferacyjnych. Bádanie mutacji w genie JAK2 oraz dróg alternatywnych”. Wyniki pracy doktorskiej zostały opublikowane w 2009 r. w Acta Haematologica Polonica.

5.3. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych kontynuowałam prace badawcze dotyczące AML (w tym APL) oraz MPN Ph-neg.

5.3.1. Ostra białaczka szpikowa

Terapia ostrej białaczki szpikowej. W ramach mojej współpracy z PALG, od 2010 roku byłam zaangażowana w projekt badawczy PALG-AML1 - badanie nierandomizowane, prospektywne II fazy. W badaniu tym analizie poddano 253 pacjentów z AML w wieku poniżej 60 lat, którzy otrzymali DAC (Daunorubicyna plus AraC plus Kładrybina) jako chemioterapię indukcyjną, a następnie chemioterapię według schematu CLAM (kładrybina plus AraC plus mitoksantron) jako wczesną drugą indukcję w dniu 16. Okazało się, że schemat CLAM stosowany jako wczesna druga indukcyjmoże poprawić wskaźnik CR oraz CR bez pełnej regeneracji morfologii wśród młodszych chorych ze wczesną słabą odpowiedzią na cykl indukcyjny DAC, ale jednocześnie może się wiązać z większą śmiertelnością. Wnioski wyciągnięte z tej analizy, zostały wykorzystane w opracowaniu badania PALG – AML2/2016 (rekrutacja do tego badania trwa nadal).

Wstępne wyniki badania PALG-AML1 zostały przedstawione podczas prezentacji ustnej na 58 dorocznym zjeździe hematologów w USA (58th American Society of Hematology, San Diego w 2016 r.), a następnie opublikowane w Leukemia Lymphoma w 2020 r. pt: „Early induction intensification with cladribine,

cytarabine, and mitoxantrone (CLAM) in AML patients treated with the DAC induction regimen: a prospective, non-randomized, phase II study of the Polish Adult Leukemia Group (PALG)”.

We współpracy z Politechniką Wrocławską (Inżynieria Biomedyczna na Wydziale Podstawowych Problemów Techniki, zespół pod kierownictwem prof. Marty Kopaczyńskiej) oraz z Polską Akademią Nauk (Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, zespół pod kierownictwem prof. Wojciecha Kałasa) prowadziliśmy badania dotyczące mechanizmów oporności komórek białaczkowych na chemioterapię (antracykliny). Badania te są prowadzone na komórkach białaczkowych pochodzących od pacjentów, jak i z linii komórkowych. Pierwsze wyniki naszej współpracy zostały opublikowane w 2020 r. w magazynie *International Journal of Molecular Sciences* – „Profound Nanoscale Structural and Biomechanical Changes in DNA Helix upon Treatment with Anthracycline Drugs. Obecnie trawą prace nad kolejną publikacją. Naszym celem jest ustawienie prostego panelu diagnostycznego, umożliwiającego identyfikację chorych z AML oporną na określony typ antracykliny.

Ostra białaczka promielocytowa. Kontynuacja pracy badawczej w zakresie APL zaowocowała kolejnymi wielośrodkowymi, międzynarodowymi analizami . Pierwsza praca “Clinical significance of complex karyotype at diagnosis in pediatric and adult patients with de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy” opublikowana została w 2019 r. w czasopiśmie *Leukemia Lymphoma* i dotyczyła wpływu dodatkowych zmian cytogenetycznych na rokowanie w APL. Celem pracy była analiza zależności między obecnością kariotypu złożonego a ryzykiem nawrotu APL. Na potrzeby badania, kariotyp złożony (KZ) zdefiniowano, jako taki kiedy oprócz t(15;17) występowały min 2 dodatkowe zmiany cytogenetyczne, a kariotyp bardzo złożony (KBZ) jako taki kiedy były dodatkowo min 3 zmiany cytogenetyczne. 5-letnie CIR dla chorych z APL i KZ względem APL z < dwoma dodatkowymi zmianami cytogenetycznymi wyniosł 18% vs 12% (p=0.09), podczas gdy dla chorych z APL i KBZ 27 vs 12% (p=0.03). Druga praca pt. “Outcome of older (≥ 70 years) APL patients frontline treated with or without arsenic trioxide - an international collaborative study” poświęcona była analizie wpływu wieku na wyniki leczenia APL i została opublikowana w 2020 r. w czasopiśmie *Leukemia*. Praca ta była kontynuacją publikacji omawianej w cyklu prac prezentowanych w dorobku habilitacyjnym. Wnioski wynikające z pracy były następujące:

1. ATRA w połączeniu z ATO +/- chemioterapia wydaje się być interesującą opcją leczenia chorych z APL w zaawansowanym wieku zwłaszcza gdy w chwili diagnozy liczba leukocytów jest znacznie zwiększona. Za pomocą tego schematu leczenia uzyskuje się lepsze wyniki przy mniejszej toksyczności podczas indukcji.
2. Schemat ATRA plus ATO (+/- chemioterapia) vs ATRA plus chemioterapia zapewnia-mniejsze ryzyko nawrotu w populacji starszych APL, niezależnie od liczby leukocytów.

Powyższa praca powstała dzięki współpracy z kilkoma międzynarodowymi rejestrami: niemieckim Intergroup Napoleon, hiszpańskim PETHEMA, francuskim APL Group, amerykańskim Johns Hopkins University of Maryland i polskim PALG. Rola przedstawicieli poszczególnych rejestrów w powstaniu pracy była równoważna. Wnioski wyciągnięte z publikacji 5 z cyklu habilitacyjnego oraz obecnie omawianej pracy zostały uwzględnione w stworzeniu międzynarodowych rekomendacji International Society of Geriatric Oncology (SIOG).

Infekcja COVID-19 wśród chorych na AML. W ramach mojej współpracy z hiszpańską grupą PETHEMA, w okresie od marca do maja 2019 (pierwsza fala infekcji COVID-19) przeprowadziliśmy badanie na populacji chorych z AML z Hiszpanii i Polski (Wrocław). Praca ta została opublikowana w czasopiśmie *Leukemia Lymphoma* w 2021 r. pt.: „Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-CoV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group”. Do badania włączono 108 chorych z 52 szpitali. Śmiertelność chorych z AML i infekcją SARS-CoV-2 wyniosła 43,5%. W kwestii przebiegu infekcji: 10,2% chorych miało łagodny, 22,2% średni, 38,9% ciężki przebieg (w przypadku 28,7% nie można było określić stopnia nasilenia objawów). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że zwiększona śmiertelność chorych z AML podczas infekcji COVID-19 korelowała z zaawansowanym wiekiem (> 60 r.ż.), z płcią męską oraz aktywną fazą choroby podstawowej (odpowiednio $p=0.036$, $p=0.047$, $p=0.014$). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że śmiertelność chorych na AML po przebytej infekcji COVID-19 korelowała z dusznością ($p=0.001$), ciężkim przebiegiem SARS-CoV-2 ($p<0.0001$), koniecznością hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii ($p<0.0001$) oraz stężeniem dimeru D >500 ng/ml ($p=0.022$). Czynniki protekcyjnymi były zaś: terapia azytromycyną, lopinawierem/ritonavirem oraz prawidłowe wyniki prób wątrobowych. Postępowanie w przypadku infekcji SARS-CoV-2 powinno być oparte na analizie czynników ryzyka AML.

5.3.2. Nowotwory mieloproliferacyjne przewlekłe Filadelfia ujemne (MPN Ph-neg)

Powikłania zakrzepowe wśród chorych z ET.

Jednym z nurtujących mnie problemów są powikłania zakrzepowe wśród chorych z nadpłytkowością samoistną (ang. *Essential Thrombocythemia*, ET). Celem niniejszego badania była ocena wpływu mutacji *CALR* oraz jej podtypu na występowanie powikłań zakrzepowych wśród chorych z ET. Wyniki porównania mutacji *CALR* typ-1 vs typ-2: czas przeżycia wolny od zakrzepicy (ang. *thrombosis free survival*, TFS) był krótszy dla zakrzepicy żyłnej w przypadku mutacji *CALR* typ-1 ($p = 0.046$). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w TFS dla zakrzepicy tętniczej. Częstość skumulowana powikłań zakrzepowych była znacząco różna, kiedy porównano chorych *JAK2V617F* vs *CALR* typ-2, ale nie przy porównaniu grupy chorych *JAK2V617F* vs *CALR* typ-1. W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej, dostosowanej do wieku chorego, potwierdzono rolę mutacji *CALR* typ-2 względem mutacji *JAK2V617F* jako czynnika

protekcynego powikłań zakrzepowych (OR: 0.45, $p = 0.04$). Wyniki tego badania sugerują, rolę mutacji CALR jako czynnika prognostycznego powikłań zakrzepowych u chorych z ET. Praca ta ukazała się drukiem pt.: The risk of thrombosis in essential thrombocythemia is associated with the type of CALR mutation: A multicentre collaborative study w czasopiśmie Eur J Haematology w 2021 r.

Infekcja COVID-19 wśród chorych MPN Ph-neg

Epidemia COVID-19 rozpoczęła się w listopadzie 2019 r. w mieście Wuhan, w Chinach. Pojęcie pandemii COVID-19 zostało przedstawione przez Światową Organizację Zdrowia w marcu 2020 r. Chorzy z chorobami krwi i układu chłonnego są szczególnie narażeni na ciężki przebieg infekcji COVID-19. W ramach międzynarodowej współpracy opublikowane zostały trzy prace analizujące przebieg infekcji COVID-19 wśród chorych z MPN Ph-neg.

- „High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib”, która została opublikowana w czasopiśmie Leukemia w 2021 r.

Celem tej pracy była analiza czynników ryzyka przeżycia chorych na MPN Ph-neg w dobie pandemii SARS-COV-2. Analizą objęto 175 chorych: 51 z czerwienicą prawdziwą (ang. *Polycythemia Vera*, PV), 46 z ET, 60 z mielofibrozą (ang. *Myelofibrosis*, MF) oraz 18 prefibrotyczna faza MF, u których zdiagnozowano infekcję COVID-19 w okresie od lutego do czerwca 2020. Średni okres obserwacji wyniósł 50 dni. Śmiertelność populacji chorych z MPN Ph-neg była wyższa niż populacji ogólnej; najwyższa w przypadku mielofibrozy (48%). W analizie jednoczynnikowej wykazano, iż czynniki takie jak wiek, płeć męska, obniżone wartości limfocytów, inwazyjna tlenoterapia, choroby współtowarzyszące oraz rozpoznanie MF są czynnikami ryzyka zgonu. Najnowsza terapia MPN Ph-neg, zwłaszcza chorych z rozpoznaniem MF, to ruksolitynib, czyli inhibitor JAK1/JAK2. W analizie dotyczącej zależności między śmiertelnością z powodu COVID-19, a stosowaną terapią wykazano, że zgony były stwierdzane znacznie częściej wśród chorych leczonych ruksolitynibem ($p=0,006$). Jednakże analiza wieloczynnikowa wykazała brak związku między terapią ruksolitynibem, a śmiertelnością. Zaobserwowano zaś związek między odstawieniem ruksolitynibu w trakcie infekcji COVID-19, a zwiększoną śmiertelnością (zgon 11 chorych z 45, u których odstawiono ruksolitynib). Z tej pracy wypływa ważny wniosek-aby nie odstawiać ruksolitynibu w trakcie infekcji COVID-19. Wyniki tej analizy zostały wykorzystane przez ASH do stworzenia wytycznych jak należy prowadzić chorych z MPN Ph-neg w trakcie pandemii SARS-COV-2 (<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myeloproliferative-neoplasms>).

- „Among classic myeloproliferative neoplasms, Essential Thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19”, która ukazała się w Blood Cancer J. w 2021 r.

Celem tej pracy była analiza częstości powikłań zakrzepowych wśród chorych MPN Ph-neg podczas pandemii COVID-19. Do analizy retrospektywnej włączono 162 chorych z infekcją COVID-19 (48 ET, 42 PV, 56 MF, 16 MF w fazie prefibrotycznej). Podczas trwania badania, odnotowano 15 incydentów zakrzepowych (3 tętnicze oraz 12 żylnych) u 14 chorych. Wszyscy chorzy, z wyjątkiem jednego, przyjmowali profilaktyczne dawki heparyny. 60 – dniowa skumulowana częstość występowania zakrzepicy (tętniczej i żylniej) wyniosła 8,5%. Należy podkreślić, że z 12 zakrzepic, 8 rozwinęli chorzy z rozpoznaniem ET. Ponadto, chorzy z MPN podczas infekcji COVID-19, mieli znacząco niższą liczbę płytek w porównaniu do wyników sprzed infekcji ($p < 0.0001$). Ten spadek był bardziej znaczący u chorych z ET ($-23,3\%$; $p < 0,0001$) niż z PV ($-16,4\%$; $p = 0,1730$) i dodatkowo wiązał się z wyższą tasa śmiertelności ($p = 0,0010$) z powodu zapalenia płuc. Zgodnie z wynikami analizy wielowariantowej stwierdzono, że niezależnymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych są: hospitalizacja w oddziale OIT (SHR=3,73; $p = 0,029$), relacja neutrofile/limfocyty (SHR=1,1; $p = 0,001$) i fenotyp ET (SHR=4,37; $p = 0,006$). Na podstawie wyników obecnej analizy, udowodniono konieczność opracowania nowej profilaktyki przeciw przeciwzakrzepowej, z uwzględnieniem leków przeciwplatek, zwłaszcza u chorych z ET podczas infekcji COVID-19.

- „Long-term follow-up of recovered MPN patients with COVID-19”, która ukazała się w Blood Cancer J. w 2021 r.

W pracy tej przedstawiono wyniki długoterminowej obserwacji 125 chorych z MPN po przebytej infekcji COVID-19. Stwierdzono że objawy towarzyszące ostrej fazie infekcji COVID-19 stopniowo ustępowały. U 4% chorych ($n = 5$) wystąpiła ciężka zakrzepica, która u jednego chorego spowodowała zgon (masywne niedokrewienie jelit). Warto zaznaczyć, że u żadnego z tych pacjentów nie stwierdzono incydentu zakrzepicy podczas ostrej fazy infekcji COVID-19. Dodatkowo, podczas obserwacji, zdiagnozowano 5 nowotworów: transformacje do AML ($n = 3$), nowotwór ślinianki przyusznej ($n = 1$) oraz chłoniak nie Hodgkina ($n = 1$). Zgodnie z naszą wiedzą, na chwilę obecną nikt wcześniej nie zgłaszał pojawienia się nowotworu po przebytej infekcji COVID-19. Na podstawie obserwacji tak małej grupy chorych, można jedynie spekulować, że burza cytokinowa wtórna do infekcji COVID-19, może promować rozwój chorób nowotworowych. W ciągu 9-miesięcznej obserwacji wystąpiło 8 zgonów, a EFS (bez epizodów zakrzepowych, nowotworów, śmierci) wyniósł 66%.

- "Second versus first wave of COVID-19 in patients with MPN", praca która ukazała się w czasopiśmie Leukemia w 2022 r.

Celem tej pracy była analiza chorych MPN Ph-neg i infekcją COVID-19: różnice w przebiegu podczas pierwszej vs drugiej „fali”. W porównaniu z pierwszą falą, w drugiej odnotowano mniejsze nasilenie objawów infekcji COVID-19. W badaniu tym potwierdzono, że przerwanie terapii ruksolitynibem podczas

infekcji COVID-19 wiązało się z negatywnym rokowaniem chorych. W drugiej fali potwierdzono również większą podatność na rozwój zakrzepicy żyłnej w przypadku chorych z ET w porównaniu z PV. To odkrycie sugeruje, że ET uzasadnia specyficzną profilaktykę przeciwzakrzepową oprócz heparyny.

Analiza relacji między chorobami autoimmunologicznymi oraz zapalnymi a MPN Ph-neg

Praca ta prezentuje dotychczas opublikowane oraz nowe przypadki chorych, u których występowała kolejno pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP) i ET i odwrotnie. W pracy tej omawiamy możliwe przyczyny wystąpienia ET po ITP jak zaburzenia receptora trombopoetyny, rolę procesów autoimmunologicznych oraz przewlekłego stanu zapalnego. Praca ta została opublikowana pt.: "Primary Immune Thrombocytopenia and Essential Thrombocythemia: So Different and yet Somehow Similar - Cases Series and a Review of the Literature" w czasopiśmie *Cancers* w 2021 r.

Allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (alloHSCT) w pierwotnej mielofibrosie (ang. *myelofibrosis*, MF).

Jedyną opcją stwarzającą szansę na wyleczenie MF jest alloHSCT. Celem tej pracy była ocena wyników alloHSCT u chorych z MF w zależności od zastosowanej chemioterapii kondycjonującej: schemat mieloablacyjny (u 36 %) vs schemat o zredukowanej intensywności (u 46 %) vs schemat składający się z tiotepy, busulfanu i fludarabiny (u 18 %). Na podstawie analizy retrospektywnej (n=67 chorych leczonych w latach 2003-2018) stwierdzono, że najlepsze wyniki osiągnięto stosując schemat tiotepa, busulfan, fludarabina ($p=0,031$). Praca ta została opublikowana pt.: „Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine, busulfan, and thiotepa conditioning is associated with favorable outcomes in myelofibrosis” w *Bone Marrow Transplantation* w 2020 r.

5.3.3. Nowotwory limfoproliferacyjne

Pierwotnie skórne indolentne chłoniaki B komórkowe są rzadkie, a przez to i słabo scharakteryzowane. Dlatego też aby przedstawić istotne statystycznie dane na temat tej grupy chorych, najlepiej jest przeprowadzić badania wieloośrodkowe o zasięgu międzynarodowym. Celem naszego badania było usystematyzowanie danych na temat diagnostyki, leczenia i rokowania w tej grupie chorych. W tym celu przeprowadziliśmy analizę retrospektywną, do której włączyliśmy 52 chorych z ośrodków z Polski, Francji i Hiszpanii diagnozowanych i leczonych w latach 1999-2019. Chłoniaki pierwotnie skórne B komórkowe mają charakter indolenty i charakteryzują się wysokim wskaźnikiem odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz długim okresem remisji i OS.

5.4. Staże w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych

- **Stypendium programu Erasmus – Socrates** na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Santiago de Compostela w Hiszpanii; 1999-2000
- **Department of Biomedicine, University Hospital Basel, Switzerland (prof. R. Skoda)**, połączony ze wspólnym prowadzeniem badań naukowych nad nowotworami mieloproliferacyjnymi przewlekłymi chromosom Filadelfia ujemnymi, 01.04.2007-30.06.2007 (3 miesiące).

5.5. Kierowanie lub udział w projektach badawczych:

5.5.1. Projekty w ramach badań własnych uczelni:

Tytuł projektu „**Analysis of myeloblast immunophenotype profile in acute myeloid leukemia as a quick method for assessing the aggressiveness/resistance to the treatment**”, RID.Z501.20.002. Projektu naukowo-badawczego dla wybitnych studentów (edycja 2) – kierownik projektu.

5.5.2. Udział w innych międzynarodowych projektach badawczych

- W trakcie studiów doktoranckich w latach 2008-2010, byłam współwykonawcą projektu naukowego przyznanego przez fundację IDI CHUS w szpitalu w Santiago de Compostela w Hiszpanii. Tytuł projektu: „**Estudio clinico-biológico das neoplasias mieloproliferativas. As mutacions en JAK2 e investigación de vias alternativas**”
- Od 2019 roku współpracuję z organizacją ogólnoeuropejską HARMONY (<https://www.harmony-alliance.eu>) – organizacja ta zajmuje się badaniem wszystkich chorób hematologicznych na dużej ilości chorych. Dzięki mojej pracy, w roku 2019 nasza uczelnia uzyskała status „associated member”. Moja działalność dotyczy:
 - Ostrej białaczki szpikowej - w dniu 21.02.2021 projekt pt. „**Clinical impact of genomic alterations in s-AML and t-AML**”, mojego autorstwa został przyjęty i zaakceptowany do realizacji.
 - „**Harmony Alliance provides a machine learning researching tool to predict the risk of relapse after first remission in AML patients treated without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT)**” – nasza praca została przyjęta do prezentacji w formie plakatu na konferencji hematologicznej w USA (ASH) w Atlancie w 2021 r.

- Nowotworów mieloproliferacyjnych chromosom Filadelfia ujemnych i infekcji COVID-19 – wynikiem współpracy są prezentacje na konferencjach oraz prace opublikowane w renomowanych czasopismach (Leukemia 2021, Blood Cancer Journal 2021)

5.6. Współpraca naukowa:

- PALG – jestem odpowiedzialna za koordynowanie terapii APL, a w chwili obecnej pracuję z grupą PETHEMA nad stworzeniem protokołu diagnostyki i terapii ostrej białaczki i fenotypie mieszanym (MPAL)
- PETHEMA – hiszpańska grupa do spraw terapia w hematologii
- Od 2017 współpracuję z z Politechniką Wrocławską, Wydział Podstawowych Problemów Techniki, Katedra Inżynierii Biomedycznej, prof. Marta Kopaczyńska oraz z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk, prof. Wojciech Kałasa. Owocem tej współpracy jest publikacja w czasopiśmie międzynarodowym.
- Od 2019 roku współpracuję z organizacją ogólnoeuropejską HARMONY (<https://www.harmony-alliance.eu>) – organizacja ta zajmuje się badaniem wszystkich chorób hematologicznych na dużej ilości chorych. Dzięki mojej pracy, w roku 2019 nasza uczelnia uzyskała status „associated member”.

5.7. Nagrody i wyróżnienia:

Nagroda specjalna JM Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu za osiągnięcia naukowe za cykl publikacji (2021 r.). W skład cyklu wchodziły następujące prace:

1. Outcome of older (≥ 70 years) APL patients frontline treated with or without arsenic trioxide - an international collaborative study. Sabine Kayser, Ramy Rahme, David Martinez-Cuadron, Gabriel Ghiaur, Xavier Thomas, **Marta Sobas**, Agnes Guerci-Bresler, Ana Garrido, Arnaud Pigneux, Cristina Gil, Emmanuel Raffoux, Mar Tormo, Normebert Vey, Javier de la Serna, Olga Salamero, Eva Lengfelder, Mark J. Levis, Pierre Fenaux, Miguel A. Sanz, Uwe Platzbecker, Richard F. Schlenk, Lionel Ades, Pau Montesinos. Leukemia 2020 Vol.34 no.9 s.2333-2341.
2. An analysis of the impact of CD56 expression in de novo acute promyelocytic leukemia patients treated with upfront all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. **Marta Sobas**, Pau Montesinos, Blanca Boluda, Teresa Bernal, Edo Vallenga, Josep Nomdedeu, Jose Gonzalez-Campos, Maria Chillon, Aleksandra Hołowiecka, Jordi Esteve, Juan Bergua, Jose David Gonzalez-Sanmiguel, Cristina Gil-Cortes, Mar Tormo, Olga Salamero, Felix Manso, Isolda Fernandez, Javier de la Serna, Maria-Jose Moreno, Manuel

Perez-Encinas, Isabel Krsnik, Josep-Maria Ribera, Lourdes Escoda, Bob Lowenberg, Miguel Angel Sanz.

Leuk.Lymphoma 2019 Vol.60 no.4 s.1030-1035.

3. Real life outcomes of patients aged ≥ 75 years old with acute promyelocytic leukemia: experience of the PETHEMA registry.

Olga Salamero, David Martinez-Cuadron, **Marta Sobas**, Celina Benavente, Susana Vives, Javier de la Serna, Manuel Perez-Encinas, Lourdes Escoda, Cristina Gil, Salut Brunet, Fernando Ramos, Jordi Esteve, Marilus Amigo, Isabel Krsnik Felix Manso, Jesus Arias, Jose Gonzalez-Campos, Josefina Serrano, Jolanta Oleksiuk, Manuel Barrios, Raimundo Garcia-Boyer, Andres Novo, Miguel A.Sanz, Pau Montesinos.

Leuk.Lymphoma 2019 Vol.60 no.11 s.2720-2732.

5.8. Wygłoszone referaty na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych:

- 23-24.02.2018, VII Hematology Experts Forum, Warszawa. Wykład: „Problem kontroli leukocytozy w trakcie terapii Ruxolitynibem”
- 09-10.03.2018, Warsztaty Transplantacyjne, Wrocław. Wykład: „RUXOLITYNIB. Wybrane aspekty związane ze skutecznością i bezpieczeństwem u chorych z MF leczonych alloHSCT”.
- 23.03.2018, 5 Workshop Annual PETHEMA – LMA, Madryt. Wykład: „LPA en Polonia. Experiencia del grupo PALG con el protocolo LPA-PETHEMA 2005”.
- 20-21.04.2018, „Nowotwory układu krwiotwórczego w praktyce klinicznej. Teraźniejszość i przyszłość”, Łódź. Wykład: „Przewlekła białaczka neutrofilowa – opis przypadku”
- 22-23.02.2019, VIII Hematology Experts Forum, Warszawa. Wykład: „Jakość życia a redukcja rozmiarów śledziony jako wskaźnik skuteczności leczenia pacjentów z mielofibrozą”
- 22.03.2019, 6 Workshop Annual PETHEMA – LMA, Madryt. Wykład: “Protocolos PETHEMA/PALG en Polonia”
- 28-30.03.2019, „Jak leczę w 2019 roku. Hematologia konsultacyjna.” Wrocław. Wykład: „Diagnostyka i leczenie nowotworów mieloproliferacyjnych w 2020”.
- 31.01.2020, 7 Workshop Annual PETHEMA – LMA, Madryt. Wykład: “Protocolos PETHEMA/PALG en Polonia”
- 01.07.2020, "NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE Ph- DZIŚ, Najnowsze Doniesienia Z Internetu Światowego", konferencja on-line (<https://hematoonkologia.pl/kalendarz/wydarzenie/id/486>). Wykład: „Nadpłytkowość samoistna”.
- W 08.2020 w konferencji on-line (<https://elevenonline.pl/nowe-kierunki-w-hematologii>) „Wakacje z hematologią. Nowe kierunki w hematologii”. Wykład: „Jak optymalnie wykorzystać inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii AML”.

- 28-30.09.2020, „Jak leczę... w 2020 roku. Hematologia konsultacyjna”, konferencja on-line (<https://www.hematologia2020.pl/>). Wykład: „Midostauryna – doświadczenia własne ośrodka”.
- Od 7.10.2020 do chwili obecnej, projekt „Akademia AML”, cykl wykładów on-line (<http://www.akademiaaml.pl/program>): 04.2021 wykład poświęcony białaczce o fenotypie mieszanym.
- 19-21.11.2020, „Nowotwory układu krwiotwórczego w praktyce klinicznej. Teraźniejszość i przyszłość”, forma on-line. Wykład: „Diagnostyka i leczenie białaczki bifenotypowej”
- 14.01.2021, „Od eksperymentu do standardu w perspektywie ASH 2020”, konferencja on-line (<https://elevenonline.pl/ash2020>), Wykład: „Najnowsze doniesienia na temat możliwości zastosowania ruxolitynibu u pacjentów hematologicznych”.
- 15.04.2021, cykl spotkań online Akademia AML, wykład: "Ostra białaczka bifenotypowa – zasady diagnostyki i leczenie"
- 22.05.2021, XI Konferencja Edukacyjna Hematologia 2021. Konferencja pod patronatem czasopism Hematologia i Journal of Transfusion Medicine, Wykład : "Przypadek kliniczny w AML"
- 25.06.2021, VII Hematology Experts Forum, Warszawa. Wykłady: „Case study in covid time” oraz „Jakie jest miejsce ruxolitynibu w leczeniu PV”.
- 02.11.2021, Cykl Virtual Meetings: Hematologia 2021 – Przewlekłe Choroby Mieloproliferacyjne/CML
- 27.01.2021, webinarium pt.: Terapia celowana molekularnie w nowotworach limfo- i mieloproliferacyjnych: czy nadszedł czas na zmianę standardów wykład pt.: „Inhibitory ścieżki sygnałowej JAK-STAT w terapii nowotworów mieloproliferacyjnych”
- 20-21.01.2022, interdyscyplinarne warsztaty on-line dla patomorfologów i hematologów SHAPE, , wykład pt.: „Ostre białaczki MPAL (mixed phenotype acute leukemia) trudności diagnostyczne i terapeutyczne, diagnostyka hematologiczna oraz współczesne standardy terapeutyczne”.

5.9. Aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych

- 63 konferencja ASH (American Society of Hematology), 11-14, 12. 2021 Atlanta: 2 plakaty, 2 prezentacje ustne
- 26 konferencja EHA (European Hematology Assosiation) on-line, 9-17.06.2021: 2 plakaty
- 25 konferencja EHA (European Hematology Assosiation) on-line, 11-21.06.2020: 4 plakaty
- 24 konferencja EHA (European Hematology Assosiation), 13-16.06.2019, Amsterdam: 2 plakaty
- 61 konferencja ASH (American Society of Hematology), 07 – 10.12.2019, Orlando: 1 plakat
- 60 konferencja ASH (American Society of Hematology), 1-4.12.2018, San Diego: 1 plakat, 1 prezentacja ustna

- 23 konferencja EHA (European Hematology Association), 14-17.06.2018, Sztokholm: 3 plakaty
- Soho, Annual Meeting, 12-15.09.2018, Huston, Texas: 1 plakat
- XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, 21-23 września 2017, Poznań: 1 prezentacja ustna, 1 plakat.
- 58 konferencja ASH (American Society of Hematology), 3-6.12.2016, San Diego: 1 prezentacja ustna.
- 51 konferencja ASH (American Society of Hematology), 8-8.12.2009, Nowy Orlean, USA: 1 plakat.
- 49 konferencja ASH (American Society of Hematology), 8-11.12.2007, Atlanta, USA: 1 plakat, 1 prezentacja ustna.

Recenzent **prac** **na** **konferencję** **międzynarodową**

- zostałam powołana przez Radę Naukową European Haematology Association do recenzowania prac dotyczących nowotworów mieloproliferacyjnych i ich kwalifikowania do prezentacji na 27 kongresie EHA22, który odbędzie się w Wiedniu 09-12.06.2022.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Działalność dydaktyczna

6.1.1. Opieka naukowa nad studentami

Od roku 2017 do chwili obecnej prowadzę zajęcia dydaktyczne ze studentami Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, początkowo w ramach umowy zlecenia, a od 1.10.2017 roku, jako pracownik naukowo-dydaktycznym w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku:

Wydział Lekarski (od roku 2017):

- Rok V, transplantologia - studenci polscy i z English Division
- Rok VI, choroby wewnętrzne, hematologia – studenci polscy i z English Division

Dzięki znajomości języka hiszpańskiego prowadziłam zajęcia ze studentami z programu Erasmus z Hiszpanii w ich języku ojczystym, co zostało wysoko ocenione przez liczne grono studentów z Hiszpanii.

Od 04.2018 r. do chwili obecnej pełnię funkcję adiunkta dydaktycznego w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Z mojej inicjatywy utworzyliśmy dwa nowe fakultety: przygotowanie do LEK- u hematologia (VI rok) oraz z farmakologii klinicznej w hematologii. Oba te fakultety cieszyły się dużym uznaniem studentów. W chwili obecnej dydaktyka ulega zmianie – jej przyszłość to prowadzenie zajęć w warunkach symulowanych. Dlatego też w roku 2018 brałam udział w Warsztatach Symulacji Medycznej prowadzonych w Centrum Symulacji Medycznej UMED we Wrocławiu. Obecnie rozwijam zajęcia w Centrum Symulacji, biorę też aktywnie udział w organizacji pierwszego egzaminu OSCE dla VI roku Wydziału Lekarskiego.

Od 2018 r. do chwili obecnej jestem opiekunem corocznych praktyk wakacyjnych studentów 3 roku, Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

W roku akademickim 2020/2021 zostałam mianowana opiekunem naukowym indywidualnego toku studiów dwójki studentów (z III oraz VI roku Wydziału Lekarskiego) z Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu:

Od 2021 roku opiekuję się studenckim Hematologicznym Kołem Naukowym dla English Devision.

6.1.2.Opieka naukowa nad lekarzami / diagnostami laboratoryjnymi

- Prowadziłam kursy i szkolenia specjalizacyjne z zakresu hematologii dla diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się w dziedzinie laboratoryjnej hematologii medycznej (lata 2020 oraz 2021)
- Prowadzę staże specjalizacyjnej dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie hematologii, transplantologii klinicznej oraz transfuzjologii klinicznej

6.1.3. Redakcja monografii i podręczników akademickich:

- Jestem współredaktorem oraz autorem dwóch rozdziałów podręcznika dla studentów pt.: „Wprowadzenie do hematologii. [RED.] Tomasz Wróbel, Maria Podolak-Dawidziak, Marta Sobas”, Wrocław 2021, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 217 s, 978-83-7055-623-5.

- Tłumaczenie podręczników (na język hiszpański): mały podręcznik Interny Szczeklika, rozdziały dotyczących chorób układu krwiotwórczego - Medicina Interna Basoda en la Evidencia 2017/2018, rok 2017, wydanie 2, ISBN: 9788374305204.

6.2. Działalność kliniczna

W latach 2017-2020 pracowałam na Oddziale Hematologii, a od roku 2020 do chwili obecnej pracuję na Oddziale Transplantacji Szpiku w Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku. Ponadto jestem odpowiedzialna za koordynowanie programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej” finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Biorę również udział w badaniach klinicznych dedykowanych chorym z AML (5 badań) i MF (4 badania).

6.3. Działalność organizacyjna

W 2019 r. byłam współorganizatorem i wykładowcą na konferencji „Jak leczę w 2019 roku. Hematologia konsultacyjna.” (Wrocław, 28-30.03.2019, koordynatorzy Programu Naukowego: prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel, prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha).

7. Inne ważne informacje, dotyczące mojej kariery zawodowej.

7.1. Członkostwo w organizacjach i towarzystwach naukowych

- Członek Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) od 2010r. i członek Komisji Rewizyjnej Oddziału Wrocławskiego PTHiT.
- Członek PALG od 2016r., członek grupy roboczej ds leczenia ostrych białaczek oraz nowotworów mieloproliferacyjnych i członek Komisji Rewizyjnej PALG.
- Koordynator na Polskę w sprawach kwestii terapii APL oraz ostrej białaczki i fenotypie mieszanym w ramach współpracy PALG z hiszpańską grupą PETHEMA.
- Członek Europejskiego Towarzystwa Hematologów (EHA, European Society of Haematology).
- Członek hiszpańskiej grupy PETHEMA

- Członek galicyjskiej filii hiszpańskiego towarzystwa hematologów AGHH (Asociación Galega de Hematoloxía e Hemoterapia)

7.2. Informacja o recenzowanych pracach naukowych

- Journal of International Medical Research: 1 recenzja w 2020r.
- Cancers: 1 recenzja w 2021 r.
- International Journal of Environmental Research and Public Health review: 2 recenzje
- Asian Journal of Medical Principles and Clinical Practice: 1 recenzja
- British Journal of Cancer Research: 1 recenzja

7.3. Działalność na rzecz pacjentów:

- „Informator dla pacjentów rozpoczynających chemioterapię w oddziale dziennym” (autorzy: Magdalena Olszewska-Szopa, Marta Sobas)
- „Odpowiedzi na najczęstsze pytania zadawane przez chorych na mielofibrozę. Poradnik pacjenta” (autor: Marta Sobas) (<https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/3476-mielofibroza-poradnik-dla-pacjenta>)
- „Ostra białaczka. Przewodnik” (autor: Marta Sobas)
- Wykład on-line na temat badań genetycznych w ostrej białaczce szpikowej: „Porozmawiajmy o genetyce”, 14.09.2021

Wrocław 03.03.2022 r.



.....
podpis