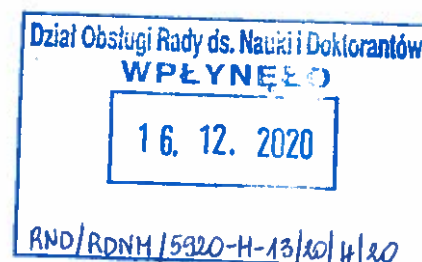


Łódź, 14.12.2020

Prof. dr hab. n. med. Jacek Trelński
Zakład Zaburzeń Hemostazy
Uniwersytet Medyczny w Łodzi



Ocena osiągnięcia naukowego „Badania nad czynnikami wpływającymi na wyniki chemioterapii wysokodawkowanej (HDT) wspomaganej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT) w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego ze szczególnym uwzględnieniem niewydolności nerek” oraz dorobku naukowego dr n. med. Anny Waszczuk-Gajdy – kandydatki do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie Nauki Medyczne w dyscyplinie Medycyna

I. Sylwetka Habilitantki

Pani dr. Anna Waszczuk-Gajda jest absolwentką I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie WUM). Czwarty rok studiów w ramach stypendium programu Socrates-Erasmus odbyła na Uniwersytecie Medycznym -Freie Universität w Berlinie. W 2007 roku rozpoczęła pracę jako młodszy asystent, w Katedrze i Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM, a w roku 2015 została w tamtejszej Katedrze adiunktem. W 2012 roku uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie choroby wewnętrzne, w 2016 roku tytuł specjalisty w dziedzinie hematologii, a trzy lata później tytuł specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej. W 2012 roku na podstawie rozprawy pt. „Wstrząs posocznicy u chorych z chorobami krwi. Analiza sytuacji klinicznej, postępowania i leczenia” (promotor Prof. dr hab. med. Wiesław W. Jędrzejczak) otrzymała stopień naukowy doktora nauk medycznych. Praca ta została wyróżnienia przez Radę I Wydziału Lekarskiego.

II. Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe wymagane do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego Kandydatka przedstawiła cykl sześciu prac zatytułowany „Badania nad czynnikami wpływającymi na wyniki chemioterapii wysokodawkowanej (HDT) wspomaganej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT) w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego ze szczególnym uwzględnieniem niewydolności nerek”. Powyższy cykl obejmuje prace opublikowane w latach 2018-2020 w

czasopismach z listy Journal Citation Reports (Journal of Clinical Apheresis, Transplantation Proceedings, European Journal of Haematology, Archives of Medical Science, Transplantation Proceedings 2x) o łącznym współczynniku oddziaływania (Impact Factor) wynoszącym 10,562- spełniającym wymagania stawiane w trakcie przewodu habilitacyjnego. Kandydatka jest pierwszym autorem wszystkich artykułów wchodzących w skład cyklu prac stanowiących podstawę wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego. Wkład autorski Habilitantki w przedstawionym osiągnięciu naukowym jest szacowany na 55%-70 %. Odpowiada to nakładowi pracy i jest zgodne z oświadczeniami współautorów. Celami szczegółowymi przedstawionego cyklu publikacji była próba odpowiedzi na bardzo ważne z punktu widzenia naukowego i praktycznego pytania dotyczące chorych ze szpiczakiem:

1. Czy u chorych dializowanych są problemy z kolekcją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych?
2. Jaki wpływ ma zanieczyszczenie klonalnymi plazmocytami na wyniki odległe po ASCT?
3. Jakie są wyniki przeszczepienia autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych u chorych dializowanych w Polsce?
4. Czy i jacy chorzy dializowani powinni być kwalifikowani do autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych?
5. Czy po ASCT jest możliwe uzyskanie poprawy funkcji nerek, pozwalającej na uniezależnienie od dializoterapii i tym samym na poprawę jakości życia chorych?
6. Czy tylko stężenie kreatyniny > 2 mg/dl zgodnie z kryteriami IMWG i klirens kreatyniny < 40 ml/min zwiększa ryzyko progresji i zgonu?
7. Jaki wpływ ma wyjściowa niewydolność nerek na wyniki odległe po ASCT?
8. Jaka jest rola powikłań infekcyjnych po ASCT z powodu szpiczaka plazmocytozowego?

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów badawczych, które zostały szczegółowo opisane w cyklu prac, udało się sformułować wiele wniosków o poważnych implikacjach klinicznych. Najważniejsze spośród nich przedstawiono poniżej:

1. U chorych na szpiczaka plazmocytozowego przewlekłe dializowanych zwykle uzyskuje się potrzebną do ASCT liczbę komórek CD34(+), powinno się jednak

redukować dawki cytostatyków stosowanych w ramach chemomobilizacji w celu uniknięcia nasilonej toksyczności.

2. Zanieczyszczenie klonalnymi plazmocytami miało istotne znaczenie, gdy liczba klonalnych plazmocytów przekraczała $>2.96 \times 10^6/\text{kg}$. Po 2 latach wszyscy chorzy, którzy mieli tak wysokie zanieczyszczenie CPC zmarli. Niższe wartości CPC nie miały znaczenia klinicznego. Ocena uzyskanego w wyniku mobilizacji materiału przeszczepowego powinna obejmować także zanieczyszczenie komórkami szpiczaka, a dalsze modyfikacji protokołów mobilizacji powinny doprowadzić do zróżnicowania mobilizacji komórek prawidłowych i nowotworowych.

3. Niewydolność nerek i zależność od dializ nie powinna być czynnikiem dyskwalifikującym z ASCT u chorych na MM.

4. Przeszczepianie autologicznych komórek krwiotwórczych u chorych na szpiczaka dializowanych jest wskazane, pod warunkiem spełnienia kryteriów kwalifikacji tj. dobrego stanu ogólnego, nieobecności istotnych dalszych chorób współistniejących, akceptowalnego stężenia albuminy, najlepiej uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie przed ASCT

5. Po spełnieniu powyższych warunków uzyskiwane 5-letnie PFS i OS nie różnią się istotnie pomiędzy dobranymi, podobnymi do siebie chorymi DD i NRF, pomimo większej toksyczności u chorych z niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii.

6. Nawet jeśli wyjściowe stężenie kreatyniny w momencie rozpoznania jest niższe niż 2 mg/dl, a eGFR $> 40 \text{ ml/min}$, to nawet minimalnie gorsze parametry nerkowe pozostawiają niekorzystny wpływ na PFS i OS. Nawet jeśli nastąpiła poprawa funkcji nerek w czasie leczenia, to i tak wyjściowe, nawet niewiele podwyższone 18 stężenie kreatyniny lub nieco obniżony klirens kreatyniny, niekorzystnie wpływał na dalsze losy chorych, skracając PFS i OS.

7. Obecna procedura ASCT w MM cechuje się stosunkowo niewielką częstością śmiertelnych powikłań infekcyjnych, a najczęstszymi czynnikami niepowodzenia leczenia infekcji są zakażenia bakteriami wielolekoopornymi, współistnienie zakażenia bakteryjnego i grzybiczego oraz zakażenia kliniczne bez potwierdzenia mikrobiologicznego.

III. Ocena dorobku naukowego

Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa dr n. med. Anny Waszczuk-Gajdy opracowana przez Dyrektora Biblioteki Głównej WUM wskazuje, iż Kandydatka opublikowała 45 pełnotekstowych prac oryginalnych, w tym 33 z IF (wszystkie z IF

po doktoracie) i 13 jako pierwszy autor lub korespondencyjny, 9 prac poglądowych, w tym 4 jako pierwszy autor lub korespondencyjny (wszystkie po doktoracie), 5 opisów przypadków (1 przed doktoratem, 4 po doktoracie), 2 rozdziały książkowe w podręcznikach (2 po doktoracie), 2 listy do redakcji, a 1 praca została zakwalifikowana jako uczestnik badań wieloośrodkowych w Acknowledgements.

Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji z dn. 12.05.2020 r. wynosi **107,352**;

Sumaryczna punktacja MNiSW wszystkich publikacji z dn. 12.05.2020 r. wynosi **1755**

Liczba cytowań z bazy Scopus z dn. 12.05.2020 (bez autocytowań): 70; Index Hirscha (z bazy Scopus z dn 12.05.2020): 5; Liczba cytowań z bazy Web of Science z dn. 12.05.2020 (bez autocytowań): 86(z autocytowaniami): 91; Index Hirscha (z bazy Web of Science z dn 12.05.2020): 5

IV. Opis osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych

Kandydatka prowadzi od 2009 roku, seminaria i zajęcia praktyczne ze studentami medycyny English Division (Warszawski Uniwersytet Medyczny), a od 2015 roku seminaria i zajęcia praktyczne ze studentami kierunku lekarskiego z hematologii, onkologii (Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Dr. Anna Waszczuk-Gajda prowadzi staże specjalizacyjne dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych, hematologii i onkologii klinicznej. Była Kierownikiem specjalizacji z chorób wewnętrznych lek. Michała Górki (2012-2018). Recenzowała liczne prace w czasopismach indeksowanych na liście JCR.

Jest członkiem wielu Towarzystw i Grup naukowych: Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz), Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) (sekcji ds.zespołów mielodysplastycznych, ds. przewlekłej białaczki limfocytowej, ds. zakażeń), Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów – Oddział Warszawski (PTHiT), Podgrupy Roboczej Przewlekłych Nowotworów Hematologicznych Europejskiego Towarzystwa ds. Transplantacji Szpiku CMWP EBMT (Chronic Malignancies Working Party, European Society for Bone Marrow Transplantation), Podgrupy Roboczej Powikłań Infekcyjnych Europejskiego Towarzystwa ds. Transplantacji Szpiku (IDWP EBMT) (Infectious Diseases Working Party, European Society for Bone Marrow Transplantation).

Kandydatka posiada także osiągnięcia organizacyjne, wśród nich należy wymienić: koordynację przeszczepień autologicznych macierzystych komórek

krwiotwórczych w Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM oraz udział w pracach Komitetów Organizacyjnych Konferencji: XXVII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) i I Konferencji Kliniki Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM im Prof. Zofii Kuratowskiej.

V. Podsumowanie i wniosek końcowy

Dr Anna Waszczuk-Gajda po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych prowadziła intensywną działalność naukową, a wyniki prowadzonych przez nią badań, poza wartościami czysto poznawczymi w istotny sposób przyczyniły się do poprawy standardów opieki nad chorymi ze szpiczakiem mnogim poddawanych chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w Polsce.

Podsumowując osiągnięcia naukowe, zawodowe, dydaktyczne i organizacyjne, stwierdzam, że dr Anna Waszczuk-Gajda spełnia wymogi wymagane do uzyskania tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna.

Wniosuję o dopuszczenie dr n. med. Anny Waszczuk-Gajdy do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med.
JACEK TRELIŃSKI
HEMATOLOG
Specjalista chorób wew.
6761321

Prof. dr hab. med. Jacek Trelński