

Kierownik Kliniki:

Prof. dr hab. med.
Piotr Rutkowski

Oddział Zabiegowy:

Kierownik -
Dr med. Tomasz Goryń

Dr med. Andrzej
Pieńkowski
Dr med. Marcin
Zdzienicki
Lek. Maciej Sałamała
Lek. Beata Mitęga-
Korab
Lek. Iwona Kalinowska
Lek. Jacek Skoczylas
Lek. Bartłomiej
Szostakowski

Oddział Zachowawczy:

Kierownik -
Dr med. Hanna Kosela-
Paterczyk

Lek. Sławomir Falkowski
Dr med. Tadeusz
Morysiński
Dr med. Tomasz Świtaj
Dr hab. med. Iwona
Ługowska
Dr hab. Med. Anna
Czarnecka
Lek. med. Anna
Klimczak
Dr med.. Katarzyna
Kozak
Lek. Paweł Rogala
Lek. Paulina
Jagodzińska-Mucha
Dr med. Mateusz Spalek
Lek. Aneta Borkowska

Rezydenci:

Lek. Anna Mariuk-
Jarema
Lek. Paweł Teterycz
Lek. Paweł Sobczuk

Pielęgniarka

Oddziałowa:
Mgr Urszula
Czyżykowska

Sekretariat Naukowy:

Mgr Dorota Rataj
Mgr Elżbieta Bylina
Mgr Anna Gluszczyk
Piel. Beata Wielgocka
Katarzyna Rogowiec

**Sekretariat Kierownika
Kliniki:**

Elżbieta Koć
Anna Michalska

Sekretariat Medyczny:

Katarzyna Grzywacz
Karolina Kaczmarek

Szanowna Pani

Warszawa, 28 lutego 2021 roku

dr hab. med. Beata Kręcis, prof. UJK

Przewodnicząca Rady Naukowej Instytutu Nauk Medycznych

Collegium Medicum

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Szanowna Pani Profesor

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Roberta Dziury pt.:

„Analiza wyników zastosowania immunoterapii anty-PD-1 u chorych z
zaawansowanym czerniakiem z uwzględnieniem oceny wartości prognostycznej
wybranych parametrów klinicznych, wyjściowych parametrów układu
leukocytarnego krwi obwodowej oraz ekspresji produktów białkowych genów
naprawczych systemu MMR”

Przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków są ostatnie 10 lat, co jest
związane z rozwojem zarówno leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i
immunoterapii. Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej
sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku stwierdzenia
nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z
praktyką kliniczną sprzed 2010 roku. W ostatnich 10 latach w Europie
zarejestrowano wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, enkorafenib,
binimetynib, ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab oraz Talimogene
Laherparepvec (T-VEC). W Polsce w ramach programów lekowych dostępne są
obecnie dziesięć z tych nowych terapii z wyłączeniem T-VEC. Immunoterapia
anty-PD-1 stanowi podstawę terapii chorych na zaawansowanego czerniaka ,
niezależnie od statusu genu *BRAF*, jednak nadal brak istotnych czynników
predykcyjnych dla zastosowania tego sposobu leczenia. W związku z tym
badania nad wynikami leczenia chorych na zaawansowane czerniaki w praktyce
klinicznej (tzw. real world evidence) zgodne z trendami światowymi są
szczególnie uzasadnione dla oceny praktycznej skuteczności nowych terapii
onkologicznych wraz z próbą oceny czynników wpływających na rokowanie tej
grupy chorych. W związku z tym wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za
trafny i uzasadniony.

Przedstawiona mi zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Instytutu Nauk Medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach praca lek Roberta Dziury pt.: „Analiza wyników zastosowania immunoterapii anty-PD-1 u chorych z zaawansowanym czerniakiem z uwzględnieniem oceny wartości prognostycznej wybranych parametrów klinicznych, wyjściowych parametrów układu leukocytarnego krwi obwodowej oraz ekspresji produktów białkowych genów naprawczych systemu MMR” celem oceny jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, została wydana w Kielcach w 2021 roku w formie monografii. Liczy ona 160 stron i obejmuje 195 pozycje piśmiennictwa z uwzględnieniem najnowszych wyników badań nad obecnie stosowanym leczeniem skojarzonym anty-PD-1 z anty-CTLA-4 oraz długotrwałych obserwacji z badań z zastosowaniem immunoterapii z monoterapią anty-PD-1 (stanowiących podstawę obecnej praktyki klinicznej).

Pracę rozpoczyna klarowny wstęp prezentujący dotychczasowy stan wiedzy w zakresie immunoterapii chorych na czerniaki, przewidywanych czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Cele pracy są sformułowane jasno. Doktorant postanowił przeanalizować wyniki leczenia chorych na zaawansowane czerniaki leczonych za pomocą immunoterapii w ramach rutynowej praktyki klinicznej w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach, potencjalne czynniki rokownicze, ocenić znaczenie parametrów morfologii krwi obwodowej z uwzględnieniem subpopulacji leukocytów oraz zbadać ekspresję białek naprawczych systemu MMR i ich potencjalnego znaczenia dla wyników immunoterapii.

Wnioski, w liczbie pięciu wynikają z przeprowadzonych badań. Są czytelne i odpowiadają celom postawionym w pracy. Podstawowym wnioskiem i osiągnięciem autora jest stwierdzenie dotyczące potwierdzenia czynników klinicznych mających wpływ na długość czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji chorych na zaawansowanego czerniaka oraz faktu, że zastosowanie przeciwciał anty-PD-1 w drugiej linii leczenia, szczególnie po wcześniejszych inhibitorach iBRAF+iMEK, jest mniej skuteczne niż terapia pierwszej linii i wiąże się z niższym odsetkiem odpowiedzi oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego. Istotna jest również obserwacja, że obecność powikłań stopnia 1. i 2. wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu chorych. Autor zaobserwował również, że zwiększenie wartości wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego koreluje istotnie statystycznie z krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Trudnym z kolei w interpretacji jest wniosek nr 5 dotyczący znaczenia prognostycznego i predykcyjnego występowania zaburzeń czynności genów naprawczych systemu MMR. Autor nie podał bowiem na jakim dokładnie materiale prowadzono oznaczenia immunohistochemiczne – czy na materiale z przerzutów uzyskanym przed rozpoczęciem immunoterapii czy z ogniska pierwotnego, ma to znaczenie dla wiarygodności i interpretacji tych wyników ponieważ czerniak jest heterogennym nowotworem i zmiennym w czasie.

Pomimo, że praca jest oparta na dość ograniczonej liczbie chorych (n=50) to analiza jest przeprowadzona bardzo rzetelnie z użyciem właściwej metodologii.

Nie podano jednak mediany czasu obserwacji chorych.

Drobne uwagi edytorskie jak np. zwracam uwagę, że nazwy genów (np. *BRAF*) powinny być pisane kursywą, czy niezręczności stylistyczne (np. leczenie immunoterapią – powinno być po prostu immunoterapia)

Muszę podkreślić że poczynione przeze mnie uwagi nie umniejszają mojej pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy, choć nie wnioskuję o wyróżnienie, jest ona jednak bezwzględnie warta opublikowania.

Podsumowując, kandydat na stopień doktora przedstawił pracę, która spełnia w mojej ocenie wymogi ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, w tym stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska pt.: „Analiza wyników zastosowania immunoterapii anty-PD-1 u chorych z zaawansowanym czerniakiem z uwzględnieniem oceny wartości prognostycznej wybranych parametrów klinicznych, wyjściowych parametrów układu leukocytarnego krwi obwodowej oraz ekspresji produktów białkowych genów naprawczych systemu MMR” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Radzie Naukowej Instytutu Nauk Medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach wniosek o dopuszczenie lek Roberta Dziury do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

