

Prof. dr hab. n. med. Marek Bębenek
Konsultant Wojewódzki
w dziedzinie chirurgii onkologicznej
dla województwa dolnośląskiego
Kierownik Oddziału Chir. Onk. I
Dolnośląskie Centrum Onkologii
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
Tel. 071-3689300, 071-3689301, fax 071-3689309
e-mail: bebenek.marek@dco.com.pl

Wrocław, 08-05-2021

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Imię i nazwisko kandydata: **lek. Robert Dziura**

Tytuł rozprawy doktorskiej: „**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**”

Promotor: **Prof. dr hab. n. med. Stanisław Gózdź**

Promotor pomocniczy: **Dr n. med. Jolanta Smok-Kalwat**

1. Wartość naukowa rozprawy

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska dotyczy analizy wyników immunoterapii anty-PD1 zaawansowanego czerniaka skóry w zależności od wybranych parametrów klinicznych, morfologicznych oraz ekspresji produktów białkowych genów naprawczych systemu MMR. Do chwili wprowadzenia immunoterapii anty-PD1 rokowanie w zaawansowanym czerniaku było złe. Leczenie systemowe chorych z przerzutami czerniaka do 2010 roku było nieskuteczne, a mediana przeżyć w stadium rozsiewu wynosiła 6,2 miesiąca. Wprowadzenie do terapii przeciwciał blokujących receptory programowanej śmierci limfocytów PD-1 i CTLA-4 w znacząco poprawiły wyniki leczenia czerniaka w stanie rozsiewu. Kolejny postęp

nastąpił wraz ze wprowadzeniem leczenia ukierunkowanego molekularnie inhibitorami szlaków RAS/RAF/MEK/ERK i kinaz MEK1 i MEK2.

Pomimo znacznego postępu w terapii rozsiańego czerniaka u części chorych immunoterapia nie zapewnia dobrej kontroli procesu nowotworowego. Doktorant w swojej pracy podjął próbę zdefiniowania niektórych czynników mających znaczenie prognostyczne i predykcyjne dla leczenia immunologicznego.

Doktorant w sposób przemyślany i bardzo umiejętny oraz oryginalny sformułował trzy główne cele pracy:

1. Identyfikację czynników wpływających na rokowanie chorych,
2. Ocenę zależności pomiędzy wyjściowym poziomem parametrów leukocytarnych krwi, a wynikami leczenia,
3. Ocenę ekspresji białek naprawczych systemu MMR i ich znaczenia rokowniczego u chorych z czerniakiem.

2. Wartość merytoryczna rozprawy

W pierwszym rozdziale rozprawy kandydat przedstawił syntetyczne informacje dotyczące epidemiologii, etiopatogenezy i kliniki czerniaka skóry i błon śluzowych. Bardzo precyzyjnie omówił zasady immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych z przerzutami czerniaka. Kandydat wyczerpująco omówił znaczenie układu immunologicznego w chorobie nowotworowej oraz systemu naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair MMR). W ten sposób bardzo umiejętnie wprowadził czytelnika w proponowaną tematykę badawczą i jasno sformułował cele pracy przedstawione powyżej. Podziw budzi bardzo dobre opracowanie materiału badawczego i rzetelny dobór metod statystycznych do oceny cech demograficznych badanych osób, toksyczności i powikłań immunologicznych stosowanego leczenia, parametrów układu leukocytarnego krwi i statusu immunohistochemicznego oznaczonej ekspresji białek naprawczych systemu MMR. Badaną grupę stanowiło 50 chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, zakwalifikowanych do leczenia anty-PD1 w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w okresie od 1 lipca 2016 roku do 30 czerwca 2019 roku. Obserwację badanej grupy zakończono 30 czerwca 2020 roku. Uzyskane przez siebie wyniki kandydat przedstawił w bardzo szczegółowej i systematycznej formie opisowej oraz 28 tabelach i 20 rycinach. W podrozdziale 4.12 kandydat podsumował w bardzo przejrzystej i syntetycznej formie osiągnięte wyniki badań. Przedstawił w nich znaczenie prognostyczne stanu sprawności chorych, wieku, stopnia zaawansowania, powikłań immunologicznych oraz poziomu

wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego. W swoich badaniach kandydat nie potwierdził istotnego, rokowniczego znaczenia ekspresji białek naprawczych systemu MMR.

W rozdziale 5 doktorant w bardzo obszerny i umiejętny sposób zinterpretował uzyskane przez siebie wyniki, porównując je z aktualnym stanem wiedzy w przedmiotowym zakresie.

Rozdział ten napisany jest, tak samo jak poprzednie, wzorcowo.

Podsumowaniem pracy kandydata jest pięć prawidłowo sformułowanych wniosków.

Najbardziej istotne wnioski, w mojej ocenie jako recenzenta, są następujące:

- duże zaawansowanie choroby, młodszy wiek chorych i pogorszenie sprawności są negatywnymi czynnikami prognostycznymi,
- zastosowanie przeciwciał anti-PD1 w pierwszej linii leczenia jest bardziej skuteczne,
- powikłania immunologiczne w trakcie terapii nie pogarszają wyników leczenia,
- wzrost wskaźnika neutrofilowo – limfocytarnego w trakcie leczenia jest negatywnym czynnikiem rokowniczym,
- zaburzenia czynności genów naprawczych systemu MMR nie mają znaczenia rokowniczego i predykcyjnego w czerniaku.

Przygotowując rozprawę, lek. **Robert Dziura** posiłkował się imponującą liczbą 195 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznych. Większość cytowanych publikacji stanowią oryginalne prace naukowe, a ich dobór stanowi cenny zbiór dla zainteresowanych podobną tematyką.

3. Poprawność redakcyjna pracy

Pod względem redakcyjnym dysertacja zrealizowana jest bardzo starannie, bez zauważalnych potknięć literowych i gramatycznych. Rozprawa napisana jest w bardzo dobrym stylu, bez jakichkolwiek błędów językowych i merytorycznych. Układ pracy jest wzorcowy, zgodny ze standardem dotyczącym tego typu dzieł naukowych. Rozprawa doktorska łącznie liczy 160 stron. Bardzo ułatwia czytanie dysertacji umieszczony przed wstępem wykaz skrótów.

Streszczenia w wersji polskiej i angielskiej doktorant zamieścił po spisie piśmiennictwa. Spis tabel i rycin umieszczony został na końcu pracy.

4. Uwagi krytyczne

Nie mam uwag krytycznych

5. Ocena końcowa

Ja, niżej podpisany, oceniam przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską lekarza Roberta Dziura bardzo wysoko i stwierdzam, że praca ta jest rozwiązaniem oryginalnego zagadnienia naukowego. Przedstawiona mi rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym z zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach z wnioskiem o dopuszczenie lek. Roberta Dziura do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarza Roberta Dziura. Praca napisana jest wzorcowo, klarownie, z bardzo dobrze dobranym piśmiennictwem. Stanowi kompendium wiedzy dotyczącej leczenia immunologicznego zaawansowanego czerniaka skóry i błon śluzowych. Precyzyjne określenie celów pracy, poprzedzone obszernym omówieniem dotychczasowej wiedzy i badań dotyczących czerniaka skóry, zwieńczone zostało sformułowaniem wniosków mających bezpośrednie implikacje kliniczne. Praca lek. Roberta Dziura wykazała jego doskonałą umiejętność interpretacji własnych badań na tle literatury przedmiotu.

08-05-2021



Prof. dr hab. n. med. Marek Bębenek