

dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejc
Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź

Ocena rozprawy doktorskiej w formie monotematycznego cyklu publikacji
lek. Pawła Teterycza
„Nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne u chorych na czerniaka”

W ostatnich latach obserwujemy niebywały postęp w leczeniu chorych na czerniaki. Istotne zmiany dotyczą zarówno algorytmów leczenia chirurgicznego jak i ogólnoustrojowego. W leczeniu ogólnoustrojowym chorych na czerniaki zmiany te, wręcz „rewolucyjne”, polegają na przejściu od nieefektywnej chemioterapii do zastosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie. Coraz więcej jest danych, które potwierdzają skuteczność powyższych metod w leczeniu okołoperacyjnym. U podstaw postępu w leczeniu chorych na czerniaki leży, poza badaniami molekularnymi i ciągłymi badaniami nad nowymi metodami terapii, określenie i analiza poznanych i nowych czynników rokowniczych oraz określenie korelacji pomiędzy nimi.

Celem przedstawionej do recenzji pracy jest ocena czynników wpływających na przeżycia chorych na czerniaka o różnym stopniu zaawansowania.

Wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za trafny i uzasadniony.

Przedstawiona mi zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie rozprawa w formie monotematycznego cyklu publikacji autorstwa lek. Pawła Teterycza pt.: „Nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne u chorych na czerniaka” celem oceny jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, została wydana w Warszawie w 2020 roku. Rozprawa doktorska powstała w oparciu o trzy tematycznie powiązane artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach, których łączny **impact faktor** wyniósł **10,839**. Wszystkie prace stanowią opracowania oryginalne dotyczące czynników prognostycznych, predykcyjnych, klasyfikacji i leczenia chorych na czerniaka. We wszystkich pracach lek. Paweł Teterycz jest pierwszym autorem. Praca, poza artykułami wchodzącymi w skład cyklu, zawiera listę publikacji wchodzących w skład cyklu, listę aktywności i nagród powiązanych z cyklem prac, streszczenie pracy doktorskiej w języku polskim i angielskim, streszczenie prac wchodzących w skład cyklu w języku polskim i angielskim.

W skład cyklu publikacji wchodzi:

Artykuł 1.

Paweł Teterycz, Paulina Jagodzińska-Mucha, Bożena Cybulska -Stopa i wsp.:

High baseline neutrophil-to lymphocyte ratio predicts worse outcome in patients with BRAF-positive melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors.

Melanoma Research 2018; IF 2,75

W pracy poddano analizie przydatność kliniczną NLR (iloraz liczby neutrofili do limfocytów) u chorych leczonych inhibitorami BRAF i MEK. Materiał obejmował dane od 215 chorych leczonych z powodu zaawansowanego miejscowo lub rozlanego czerniaka. Wartości NLR i innych wskaźników stanu zapalnego oceniano pod względem związku z przeżyciem całkowitym i wolnym od progresji choroby. Znaczenie prognostyczne zmian NLR podczas leczenia oceniano przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a uwzględniającego zmieniające się w czasie zmienne zależne. Stworzono model prognostyczny opierający się na wartościach wyjściowych NLR (iloraz liczby neutrofili do limfocytów) i LDH (aktywność dehydrogenazy mleczanowej). Stwierdzono, iż u chorych z wartością wyjściową NLR większą niż cztery przeżycia wolne od progresji i przeżycia całkowite były gorsze /odpowiednio $p < 0.001$, odsetek przeżyć jednorocznych: 51,6% vs. 26,7% oraz $p < 0.001$, odsetek przeżyć jednorocznych 77,3% vs 53,1%/. W analizie wieloczynnikowej obejmującej wiek chorych, zaawansowania choroby i wartość wyjściową LDH negatywne znaczenie prognostyczne miały wyjściowa wartość NLR oraz późniejsze włączenie MEKi o więcej niż jeden miesiąc. W modelu opartym na NLR i LDH odsetek jednorocznych przeżyć wyniósł 57% (oba czynniki w normie), 40% (jeden z nich podwyższony) i 23% (podwyższone oba czynniki). Wyniki pracy udowadniają wartość NLR i modelu prognostycznego opartego na NLR i LDH jako czynników prognostycznych w trakcie leczenia BRAFi/MEKi.

Artykuł 2.

Paweł Teterycz, Iwona Ługowska, Hanna Koseła-Paterczyk i wsp.:

Comparison of seventh and eighth edition of AJCC staging system in melanomas at locoregional stage.

World Journal of Surgical Oncology 2019; IF 1.963

W pracy zwalidowano ósmą edycję TNM (wnoszącą duże zmiany w zakresie oceny zaawansowania czerniaków zlokalizowanych/zaawansowanych lokoregionalnie) jako ważne narzędzie prognostyczne u chorych z czerniakiem zaawansowanym miejscowo lub lokoregionalnie. Do analizy włączono 2474 chorych leczonych w latach 1998-2014 z powodu

czerniaka skóry o zaawansowaniu miejscowym lub lokoregionalnym. Chorych zaklasyfikowano do grup prognostycznych zgodnie z 7 i 8 edycją TNM i oceniono oraz porównano przeżycia specyficzne dla czerniaka oraz przeżycia całkowite w każdej z grup. Stwierdzono, że przeżycia specyficzne dla czerniaka były podobne do raportowanych dla kohorty pacjentów, na której oparto 8 edycję TNM z wyjątkiem grupy IIIC w której przeżycia pięcioletnie specyficzne dla czerniaka wynosiły odpowiednio 44,6% oraz 51,8% dla TNM w wersji 7 i w wersji 8.

Artykuł 3.

Paweł Teterycz, Anna M. Czarnecka, Alice Indini i wsp.:

Treatment of advanced mucosal melanoma in the era of modern immunotherapy.

Cancers 2020 IF 6,126

Praca przedstawia i poddaje analizie dane dotyczące leczenia chorych na czerniaka błon śluzowych w zaawansowaniu miejscowym lub uogólnionym przy zastosowaniu immunoterapii i radioterapii. Dane pochodziły z pięciu ośrodków onkologicznych w Polsce i we Włoszech, badanie miało charakter retrospektywny. Do badania włączono 82 pacjentów, którzy otrzymali przeciwciała anti-PD1 lub anti-CTLA4 w pierwszej lub drugiej linii leczenia, 23 chorych poddano radioterapii w trakcie leczenia anti-PD1. Stwierdzono, że mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 6 miesięcy w grupie chorych leczonych anti-PD1 i 3,1 miesiąca w przypadku użycia innych leków (przeżycia statystycznie różne, $p<0,004$); mediana przeżycia całkowitego dla całej kohorty wyniosła 16,3 miesiąca. U chorych, u których włączono do leczenia radioterapię w trakcie leczenia anti-PD1 mediana przeżycia wolnego od choroby wyniosła 8,9 miesiąca i była różna od mediany przeżycia wolnego od choroby w grupie pacjentów leczonych tylko anti-PD1, która wyniosła 4,2 miesiąca ($p=0,047$). Badanie dowodzi skuteczności leczenia przeciwciałami anti-PD1 u chorych z czerniakiem błon śluzowych i poprawy wyników leczenia w przypadku dołączenia radioterapii w wybranej grupie chorych.

Podsumowanie

W podsumowaniu autor stwierdza, że „ze względu na dynamiczne zmiany w możliwościach i schematach leczenia czerniaka konieczne jest poszukiwanie czynników predykcyjnych i prognostycznych pozwalających na indywidualizację procesu leczniczego i potencjalną intensyfikację terapii u chorych z najgorszym rokowaniem. Wyniki publikacji wchodzących w skład ... pracy doktorskiej pozwalają na wyciągnięcie następujących zbiorczych wniosków: ad1. NLR ma znaczenie prognostyczne w trakcie leczenia inhibitorami BRAF i MEK ..., to znaczenie znacząco rośnie w połączeniu z innymi łatwo dostępnymi parametrami, takimi jak np. aktywność LDH w surowicy krwi;

ad 2. Ósma edycja klasyfikacji TNM dobrze oddaje dotychczasowe rokowanie chorych na czerniaka w polskiej populacji chorych na czerniaka o zaawansowaniu miejscowym lub lokoregionalnym ...;

ad3. ... dane dotyczące skuteczności przeciwciał anty-PD1 w terapii czerniaka błon śluzowych były ograniczone. Nasze dane potwierdziły skuteczność takiego leczenia na podstawie dużej, międzynarodowej kohorty pacjentów..., przedstawione wyniki dostarczają unikatowych i silnych argumentów za zastosowaniem leczenia skojarzonego z radioterapią..."

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską w formie monotematycznego cyklu publikacji autorstwa lek. Pawła Teterycza pt.: „Nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne u chorych na czerniaka” **oceniam bardzo wysoko.**

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać drobne nieścisłości jakie wkradły się w tekst rozprawy:

1. Autor używa w tekście rozprawy określenia „leczenie czerniaka”- wydaje mi się, że leczymy chorych na czerniaka.
2. W pracy, ani w przesłanych do oceny dokumentach nie znalazłem oświadczeń współautorów, które określają indywidualny wkład pracy w powstanie publikacji wchodzących w skład cyklu.

Muszę podkreślić że poczynione przeze mnie uwagi nie umniejszają mojej **pozytywnej ocenie** recenzowanej rozprawy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska w formie monotematycznego cyklu publikacji pt.: „Nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne u chorych na czerniaka” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie wniosek o dopuszczenie lek. Pawła Teterycza do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny, wagę przedstawionego tematu oraz obszerność przedstawianego w rozprawie materiału i dogłębność jego analizy, wnioskuję o jej **wyróżnienie.**

Łódź 3.02.2021


dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejca