



WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY

CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MON

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

Klinika Dermatologiczna

tel. +48 261 816 241; tel./fax: +48 261 817 187

Warszawa. 23.03.2020

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Pawła Teterycza

Praca doktorska w formie monotematycznego cyklu publikacji zawiera listę publikacji wchodzących w skład cyklu, listę aktywności naukowych i nagród powiązanych z cyklem prac, streszczenie pracy, streszczenia prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej oraz podsumowanie. Materiał zawiera również kopie artykułów stanowiących podstawę cyklu. Treść dokumentacji jest zgodna z wymogami formalnymi zawartymi w Ustawie o Stopniach i Tytułach naukowych (spełnienia wymagania z Art. 186 ust. 1 pkt 1–3) i przygotowana jest bardzo starannie.

Ocena zestawu publikacji przedłożone jako osiągnięcie naukowe:

Jako podstawę rozprawy doktorskiej lek. Paweł Teterycz zgłosił cykl powiązanych tematycznie trzech publikacji (artykułów) opublikowanych w latach 2018-2020. Rozprawa doktorska, której podstawą są wyżej wymienione artykuły naukowe, stanowiące osiągnięcie naukowe została zatytułowana „Nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne u chorych na czerniaka”.

W skład cyklu wchodzi następujące publikacje:

1. Paweł Teterycz, Paulina Jagodzińska-Mucha, Bożena Cybulska-Stopa, Anna Mariuk-Jarema, Katarzyna Kozak, Hanna Koseła-Paterczyk, Anna M. Czarnecka, Marcin Rajczykowski, Robert Dziura, Łukasz Galus, Jacek Mackiewicz, Tomasz Świtaj, Anna

Klimczak, Sławomir Falkowski, Rafał Suwiński, Marek Ziobro, Iwona Ługowska, Piotr Rutkowski. High baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts worse outcome in patients with metastatic BRAF-positive melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors. *Melanoma Res*. 2018 Oct;28(5):435-441.

1. Teterycz P, Ługowska I, Koseła-Paterczyk H, Rutkowski P. Comparison of seventh and eighth edition of AJCC staging system in melanomas at locoregional stage. *World J Surg Oncol*. 2019 Jul 25;17(1):129.
2. Teterycz P, Czarnecka AM, Indini A, Spalek MJ, Labianca A, Rogala P, Cybulska-Stopa B, Quagliano P, Ricardi U, Badellino S, Szumera-Ciećkiewicz A, Falkowski S, Mandala M, Rutkowski P. Multimodal Treatment of Advanced Mucosal Melanoma in the Era of Modern Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 26;12(11):3131.

Łączna wartość publikacji oceniona wg współczynnika IF według listy Journal Citation Reports (JCR) wynosi 10,839. W wyżej wymienionych pracach Doktorant jest pierwszym autorem. Celem przedstawionego cyklu prac jest ocena czynników wpływających na przeżycie pacjentów chorych na czerniaka o różnym stopniu zaawansowania. Doktorant zaznacza, że uzasadnieniem dla podjęcia badań są szybko zmieniające się zasady leczenia czerniaka oraz brak walidacji wyników badań klinicznych w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Dodatkowo w dotychczasowym piśmiennictwie jest niewiele doniesień dotyczących czynników prognostycznych w czerniakach, co potwierdza wartość poznawczą pracy lek. Pawła Teterycza. Wybór przez doktoranta tematu pracy uważam zatem za szczególnie trafny i zgodny z moimi oczekiwaniami. Rozprawa ma również wymiar praktyczny. Świadczy to umiejętności doktoranta planowania badań naukowych. Rozprawa powstała w oparciu o artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach, które zawierają oryginalne opracowania danych dotyczących oceny czynników prognostycznych, predykcyjnych i klasyfikacji czerniaka. W trakcie przeprowadzonych badań lek Paweł Teterycz wykazał przydatność ilorazu liczby neutrofili do limfocytów (NLR) i modelu predykcyjnego opartego na kombinacji NLR i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) jako czynników prognostycznych w trakcie leczenia inhibitorami BRAF/MEK. Doktorant wykazał, że wyjściowa wartość NLR większa niż 4 wiąże się z istotnie gorszym przeżyciem od progresji oraz przeżyciem całkowitym. W analizie wieloczynnikowej wykazał również przydatność modelu opartego na wyjściowej wartości NLR i wyjściowej aktywności LDH. Przeprowadzone badania potwierdziły również skuteczność terapii BRAFi/MEKi wykazaną w badaniach klinicznych.

Lek. Paweł Teterycz w trakcie badań przeprowadził niezależną walidację 8. edycji systemu klasyfikacji TNM według American Joint Committee on Cancer AJCC jako narzędzia prognostycznego. Doktorant potwierdził przydatność klasyfikacji TNM w populacji polskiej, jak również wykazał różnicę w grupie IIIC pomiędzy wersją 7. i wersją 8. pięcioletnich przeżyć specyficznych dla czerniaka. Wskazał także na potrzebę stworzenia dokładniejszej klasyfikacji do analizy niektórych zakresów (przerzuty in transit oraz zmiany mikrosatelitarne). W trzeciej z prac cyklu lek. Paweł Teterycz wykazał, że dołączenie radioterapii w wybranej grupie chorych tzn., chorych na czerniaka błon śluzowych, może poprawić wyniki leczenia przeciwciałami anti-PD1. W analizowanej grupie Doktorant stwierdził, że mediana przeżycia wolnego od progresji u chorych otrzymujących anti-PD1, uprzednio leczonych radioterapią wynosiła 8,9 miesiąca. W pozostałej grupie mediana wynosiła 4,2, a różnica była istotna statystycznie.

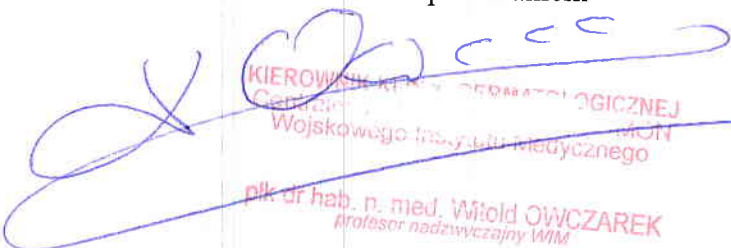
W podsumowaniu cyklu publikacji lek. Paweł Teterycz przedstawił następujące wnioski:

1. NRL, wynikający wprost z podstawowego badania morfologii krwi ma znaczenie prognostyczne w trakcie leczenia inhibitorami BRAF i MEK. Co więcej stwierdzono, iż to znacznie znacząco rośnie w połączeniu z innymi łatwo dostępnymi metodami, takimi jak np. aktywność LDH w surowicy.
2. Ósma edycja klasyfikacji TNM dobrze oddaje dotychczasowe rokowanie chorych na czerniaka w polskiej populacji chorych na czerniaka o zaawansowaniu miejscowym i lokoregionalnym. Niemniej wyniki badań klinicznych, w których stosowano systemowe leczenie okołoperacyjne przy użyciu przeciwciał anti-PD1 lub inhibitorów BRAF i MEK znajdują obecnie odzwierciedlenie w praktyce chirurgicznej. Dostępne dane pozwalają sądzić, że w wytycznych polskich i międzynarodowych zostanie znacznie ograniczona liczba wskazań do limfadenektomii. W związku z tym następna edycja klasyfikacji czerniaka będzie tworzona w odniesieniu do pacjentów o zupełnie innym rokowaniu.
3. Dotychczas dane dotyczące skuteczności przeciwciał anti-PD1 w terapii czerniaka błon śluzowych były ograniczone. Nasze dane potwierdziły skuteczność takiego leczenia na podstawie dużej, międzynarodowej kohorty pacjentów. Równocześnie, w większości randomizowanych badań klinicznych dotyczących immunoterapii równoczesna radioterapia nie jest dozwolona, co nie oddaje postępowania stosowanego w codziennej praktyce klinicznej. Toteż przedstawione wyniki dostarczają unikatowych i silnych argumentów za stosowaniem leczenia skojarzonego z radioterapią w tym rozpoznaniu.

Badania przeprowadzone i opublikowane w cyklu prac pozwalają w pełni na przedstawienie ww. wniosków. W podsumowaniu należy podkreślić, że wyniki pracy stanowią istotny wkład w uzupełnieniu wiedzy dotyczącej czynników wpływających na przeżycie pacjentów chorych na czerniaka o różnym stopniu zaawansowania. Zaznaczyć należy również, że cykl prac ma charakter nowatorski, ponieważ w piśmiennictwie jest niewiele doniesień na ten temat. Uzyskane wyniki mogą zostać wykorzystane w planowaniu terapii u chorych, co ma bezpośredni wpływ na praktykę kliniczną. Podnosi to znacznie wartość rozprawy. O wartości materiału świadczy również, fakt wyróżnienia artykułu pt.: „High baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts worse outcome in patients with metastatic BRAF-positive melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors” nagrodą Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z najlepszą pracą o czerniaku w 2018 roku, jak również prezentacji na konferencjach krajowych i zagranicznych. Chciałbym także podkreślić ilość pracy wykonanej przez doktoranta w trakcie zbierania i opracowywania danych. Zakres całego cyklu prac oraz dorobek naukowy doktoranta jest w mojej ocenie wystarczający dla uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. Wnoszę więc do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. Pawła Teterycza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na jakość przeprowadzonych badań oraz w mojej ocenie istotny wkład otrzymanych wyników do poszerzenia wiedzy medycznej dotyczącej czynników wpływających na przeżycie chorych na czerniaka, które mając znacznie w praktyce klinicznej oraz których odzwierciedleniem jest przyjęcie do publikacji wyników przeprowadzonych badań w czasopismach z Listy Filadelfijskiej, składam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

Z poważaniem



KIEROWNIK KLINIKI ONKOLOGICZNEJ
Wojkowego Instytutu Medycznego
plk dr hab. n. med. Witold OWCZAREK
profesor nadzwyczajny WIM