

Dr hab. med. Jarosław Leszczyszyn
Orphinic Scientific SA, Warszawa

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	06-10-2022
L. dz. RN-BM/	1598

Wrocław, 4 października 2022

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Nataszy Kempa-Kamińskiej pod tytułem „Retrospektywna ocena wyników leczenia systemowego pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii w latach 2013-2018” podnosi ważki problem leczenia zaawansowanego, nieresekcyjnego czerniaka, nowotworu, który w samym 2008 roku spowodował ponad 20 tysięcy zgonów w Europie.

W ciągu ostatnich dwu dekad częstość zachorowania na ten nowotwór stale rośnie. Wyniki leczenia natomiast, pomimo znaczącego postępu, jaki obserwujemy od 2011 roku, związanego z wprowadzeniem do terapii pierwszego inhibitora punktów końcowych, nadal nie są w pełni satysfakcjonujące. Czerniak jest nowotworem, w którym liczba mutacji jest największa w porównaniu do innych nowotworów, co powoduje nagromadzenie w komórkach wielu specyficznych antygenów i zwiększa ich immunogenność. Teoretycznie komórki takie powinny być łatwym celem dla zaawansowanych metod immunoterapii. Zastosowanie przeciwciał przeciwko CTLA4 czy PD1 zmieniło los wielu chorych, jednak ciągle, u ponad połowy chorych nie uzyskuje się oczekiwanej odpowiedzi na leczenie.

W tym kontekście należy stwierdzić, że doktorantka dokonała trafnego wyboru problematyki badawczej, której celem była ocena wyników leczenia systemowego pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu.

Oceniana praca ma charakter monografii o typowym układzie, na który składają się: wykaz skrótów użytych w pracy, wstęp, cel badań, materiał i metody, wyniki badań, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenia wykazy tabel i rycin. Praca zawiera 157 stron tekstu, streszczenie polskie i angielskie oraz wykazy tabel i rycin. Piśmiennictwo obejmuje 131 pozycji, przede wszystkim z ostatnich kilku lat, umiejętnie wykorzystanych i prawidłowo cytowanych w pracy.

We wstępie doktorantka zwięźle omawia epidemiologię, etiologię, profilaktykę i diagnostykę czerniaka oraz leczenie chirurgiczne. Sporo miejsca we wstępie zajmuje leczenie systemowe co ściśle koresponduje z tematem pracy. Zarówno w podrozdziale „Leczenie ukierunkowane molekularnie” jak i „Immunoterapia” doktorantka wykazuje się znakomitą znajomością literatury oraz wyników badań klinicznych stosowanych w leczeniu czerniaka lekami. Takie podejście jest właściwe byłoby właściwe w rozdziale dyskusja, w którym autor powinien zestawić wyniki osiągnięte w ocenianym w pracy materiale z wynikami publikowanymi przez innych autorów. W moim przekonaniu wstęp powinien zawierać informacje bardziej ogólne, poddane syntezie i wprowadzające do tematu, ułatwiające zrozumienie trudnych problemów przedstawianych w dalszych częściach pracy. Po przeczytaniu wstępu odnosi się wrażenie, że właściwie nie ma ustalonego schematu leczenia systemowego czerniaka. Proponowałbym, przygotowując pracę do publikacji, zwrócić na ten problem uwagę i zmienić charakter wstępu.

Celem pracy była ocena leczenia systemowego pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w Dolnośląskim Centrum Onkologii. W latach 2013-2018. W rozdziale „Cel badań” autorka prawidłowo formułuje zagadnienia badawcze, choć usunąłbym punkt 4 jako, że opisuje on istotę rozdziału „Dyskusja”.

W pracy oceniono wyniki leczenia 173 pacjentów poddanych terapii w latach 2013-2018 z powodu czerniaka w III i IV stopniu zaawansowania z użyciem obowiązujących (zaaprobowanych przez NFZ) programów lekowych. Obserwacja badanej grupy pacjentów została zakończona 1 grudnia 2021 roku. W licznych tabelach i wykresach doktorantka ocenia wyniki leczenia (rozumiane jako częstość odpowiedzi, czas całkowitego przeżycia, czas wolny od progresji) w zależności od czynników demograficznych, obecności czynników rokowniczych, wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego, LDH czy obecności mutacji BRAF. Pomimo znacznego zróżnicowania charakteru danych, analiza statystyczna przeprowadzona jest starannie, przy użyciu odpowiednich metod min. test Manna-Whitneya, chi-kwadrat, krzywych Kalpana-Meiera do oceny prognozowanych czasów przeżycia czy czasów do progresji.

W rozdziale dyskusja, doktorantka bardzo sprawnie i starannie zestawia wyniki obserwacji własnych z wynikami badań klinicznych terapii molekularnych i immunoterapii, publikowanymi przez innych autorów. Cytowane prace poddaje rzeczowej i wnikliwej analizie. Doktorantka zwraca uwagę, że wyniki leczenia pacjentów w jej materiale były gorsze niż

osiągane w randomizowanych, cytowanych badaniach klinicznych, co wiąże z różnicami w charakterystyce grup badanych. To istotna, interesująca obserwacja, która wymagałaby być może szerszego zbadania.

Na podstawie wyników badań i ich analizy, a także bardzo wnikliwej dyskusji autorka formułuje 6 poprawnych wniosków.

Błędy stylistyczne i interpunkcyjne są w pracy nieliczne, całość jest napisana poprawnym, zrozumiałym językiem

Podsumowując, całość świadczy o dociekliwości naukowej doktorantki, umiejętności interpretacji i oceny trudnych do interpretacji retrospektywnych danych klinicznych. Popełnione drobne błędy nie umniejszają wartości pracy.

Na podstawie analizy całej dysertacji doktorskiej "Retrospektywna ocena wyników leczenia systemowego pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii w latach 2013-2018". Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w art. 13, ust. 1 Ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017, poz.1789).

W związku z powyższym, mam zaszczyt przedstawić wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz medycyny Nataszy Kempy-Kamińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 4.10.2022

J. Drwanayew