

prof. zw. dr hab. med. Wojciech Zegarski  
Katedra Chirurgii Onkologicznej  
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz 1 09 2022

## **Retrospektywna ocena wyników leczenia systemowego pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii w latach 2012-2018**

Przekazana mi do recenzji praca stanowi wartościowe opracowanie dotyczące leczenia zaawansowanego czerniaka co jest bardzo cennym i interesującym tematem badawczym z punktu widzenia naukowego i przydatności klinicznej wniosków wynikających z przeprowadzonego badania.

Praca zawarta jest na 187 stronach wydruku i zawiera stosowne rozdziały , 60 tabel , 60 rycin i właściwie dobrane 131 pozycji aktualnego piśmiennictwa .

Sam wstęp jest już bardzo dobrym wprowadzeniem do zagadnienia badawczego i stanowi cenną monografię która stanowić może źródło wiedzy dla lekarzy zajmujących się tym zagadnieniem .

Czerniak należy do nowotworów rzadkich. Częstość jego występowania wzrasta. W ostatnich latach nastąpił rozwój w zakresie leczenia systemowego czerniaka. Obecnie istnieje dostęp do terapii celowanej oraz immunoterapii opartej na inhibitorach punktów kontrolnych. W wyniku zastosowanego leczenia obserwuje się wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby. Nie wszyscy pacjenci osiągają korzyść z zastosowanej terapii. Należy pamiętać o powikłaniach w wyniku zastosowanych leków. Wśród pacjentów z dodatnim statusem mutacji *BRAF* istotna jest również sekwencja zastosowanego leczenia. W związku z powyższym niezbędne jest poszukiwanie czynników rokowniczych oraz predykcyjnych dla zastosowanego leczenia oraz ustalenie optymalnej sekwencji terapii.

W nurt tych badań wpisuje się ta interesująca dysertacja doktorska , którą należy powitać z dużym

uznaniem.

Autorka zaplanowała szczegółowe cele pracy :

1. Ocena wyników leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii w latach 2013-2018: odsetek odpowiedzi, czas wolny od progresji, czas przeżycia całkowitego.
2. Analiza czynników rokowniczych.
3. Ocena efektów leczenia w dwóch podgrupach z dodatnim oraz ujemnym statusem mutacji *BRAF*. Porównanie wyników leczenia.
4. Porównanie wyników leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii w latach 2013-2018 z danymi literatury.
5. Ocena własności rokowniczych oraz predykcyjnych parametrów układu leukocytarnego oraz wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego u chorych z zaawansowanym czerniakiem.

Grupę badaną stanowiły 173 osoby leczone z powodu nieresekcyjnego czerniaka w III stopniu zaawansowania lub w IV stopniu zaawansowania DCOPIH w okresie od 1 marca 2013 roku do 31 grudnia 2018 roku. Pacjenci otrzymali leczenie w ramach obowiązującego programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. Obserwacja badanej grupy została zakończona 1 grudnia 2021 roku.

Przeanalizowano wpływ czynników kliniczno-histopatologicznych oraz wyników morfologii krwi obwodowej na czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji. Dokonano podziału pacjentów na dwie podgrupy w zależności od statusu mutacji *BRAF*. Porównano te podgrupy celem oceny przebiegu leczenia w zależności od obecności mutacji w genie *BRAF*. Obliczono czas całkowitego przeżycia, czas wolny od progresji oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi dla zastosowanych leków w pierwszej linii leczenia. Uzyskane dane zestawiono z wynikami badań klinicznych. Analizie poddano wartość wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego, wartość bezwzględnej liczby limfocytów oraz neutrofilii pod względem znaczenia predykcyjnego.

W wyniku przeprowadzonej analizy wyselekcjonowano czynniki charakteryzujące pacjentów z dodatnim statusem mutacji *BRAF*. Nie wykazano wpływu obecności mutacji *BRAF* na czas całkowitego przeżycia. Obecność mutacji wiązała się z dłuższym czasem wolnym od progresji choroby, co wynikało zastosowanego rodzaju leczenia.

Stwierdzono dłuższy czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji w przypadku pacjentów, którzy otrzymali inhibitory punktów kontrolnych w drugiej linii leczenia po zastosowaniu terapii celowanej. Różnice były istotne statystycznie: mOS (11 miesięcy vs. 28 miesięcy) oraz mPFS (3,7 miesiąca vs. 7,1 miesiąca).

Pacjenci z wartością  $NLR \leq 3$  charakteryzowali się dłuższym czasem całkowitego przeżycia. Wśród pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych poziom  $NLR \geq 4,65$  przy progresji wykazywał istotną statystycznie korelację z wzrastającym ryzykiem zgonu w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia. Wśród pacjentów leczonych terapią celowaną poziom  $NLR \geq 2,5$  na wysokości 2 kursu, 3 kursu oraz po 3 miesiącach terapii wykazywał istotną statystycznie korelację z wzrastającym ryzykiem zgonu od początku leczenia.

Na podstawie przeprowadzonych badań autorka pracy sformułowała dające odpowiedź na cele pracy wnioski:

1. Negatywny wpływ na czas całkowitego przeżycia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wykazują: gorszy stan sprawności, większa ilość przerzutów, podwyższona wartość dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, obecność angioinwazji w zmianie pierwotnej, wyższa wartość wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego, wyższa liczba bezwzględna neutrofilii, obecność większej liczby dodatnich węzłów chłonnych wartowniczych, uzyskanie stabilizacji lub progresji choroby względem całkowitej remisji.
2. Negatywny wpływ na czas wolny od progresji wykazują: gorszy stan ogólny, większa ilość mitoz w polu widzenia, obecność angioinwazji w zmianie pierwotnej, wyższa wartość wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego, wyższa bezwzględna liczba neutrofilii.
3. Pacjenci z potwierdzoną mutacją w genie *BRAF* charakteryzują się: niższą średnią wieku, wyższymi wartościami dehydrogenazy mleczanowej w surowicy krwi, częstszą lokalizacją zmian przerzutowych w wątrobie oraz ośrodkowym układzie nerwowym, niższą wartością wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego na wysokości trzeciego kursu oraz po trzech miesiącach leczenia. Obecność mutacji *BRAF* nie ma wpływu na czas całkowitego przeżycia, ale wiąże się z dłuższym czasem wolnym od progresji choroby.
4. Zastosowanie leczenia przeciwciałami anty-PD-1 w drugiej linii leczenia po *iBRAF+/-iMEK* wiąże się z dłuższym czasem przeżycia. Obserwacja nie została potwierdzona w literaturze.
5. Wyniki leczenia osiągnięte w codziennej praktyce klinicznej są gorsze w stosunku do randomizowanych badań klinicznych co wynika z odmiennej charakterystyki grupy badanej.
6. Pacjenci z wartością wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego  $\leq 3$  wykazują dłuższy czas

całkowitego przeżycia. NLR wykazuje znaczenie predykcyjne dla wystąpienia zgonu w trakcie leczenia inhibitorami punktów kontrolnych oraz terapią celowaną.

Całość pracy oceniam bardzo wysoko. Zastosowano w niej właściwe metody statystyczne które pozwoliły na wyprowadzenie wniosków. Wnioski mają przydatność praktyczną i wykazują dużą dojrzałość kliniczną i naukową doktorantki i widać że praca pochodzi z Ośrodka w którym pracuje zespół interdyscyplinarny mający duże doświadczenie w leczeniu chorych z czerniakiem.

Poza drobnymi nieistotnymi merytorycznie usterkami technicznymi prace oceniam bardzo wysoko i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie stwierdzam że praca spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym z zakresie sztuki (Dz. U. z dnia 27 września poz. 1789).

  
Kierownik  
Kliniki Chirurgii Onkologicznej  
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski