

Poznań, 20.02.2021

Prof. dr hab. n. med. Jacek Mackiewicz
Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej
Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego w Poznaniu,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu;
Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów
Wielkopolskie Centrum Onkologii

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Andrzeja Marczuka pt. „Znaczenie prognostyczne ekspresji polimerazy poli(ADP-rybozy)1 (PARP1) u pacjentów z czerniakiem skóry”

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Dionizy

Czerniak skóry jest rzadkim typem nowotworu, stanowi ok 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Pomimo dużego postępu w zakresie biologii molekularnej i terapii celowanej jak i immunologii oraz immunoterapii czerniaka rokowanie chorych jest nadal złe, natomiast 5-letnie przeżycie obserwujemy zaledwie u ok. 60% chorych. Tak niekorzystne rokowanie wynika z kilku czynników m.in. zbyt późnego rozpoznania czerniaka jak i braku czynników predykcyjnych dzięki którym możemy wyselekcjonować grupę chorych odnoszących korzyść z danej terapii. Dotychczas, poza mutacją w genie *BRAF*, nie zwalidowano prospektywnie żadnego czynnika predykcyjnego u chorych na czerniaka. Jednak zidentyfikowano wiele czynników prognostycznych, które mają znaczenie w ustalaniu rokowania chorych i stanowią podstawę do dalszej ich analizy w kierunku czynników predykcyjnych.

Tematyka rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Marczuka dotyczy więc niezwykle istotnego i aktualnego zagadnienia związanego z poszukiwaniem czynników prognostycznych u chorych na czerniaka. Doktorant ocenia rolę prognostyczną białka PARP1, oznaczonego w tkance nowotworowej, u chorych na czerniaka skóry.

Rozprawa ma układ klasyczny, zawiera rozdziały typowe dla tego typu opracowań. Obejmuje łącznie 93 strony druku, 12 rycin, 8 tabel oraz 174 pozycje piśmiennictwa.

9 1

We wstępie liczącym 29 stron Autor opisuje epidemiologię, podtypy czerniaka oraz melanogenezę. Ponadto, w szczegółowy sposób opisuje nowoczesne terapie systemowe stosowane u chorych na czerniaka. Jednak, w tej części brakuje uwzględnienia podstawowych dwóch leków stosowanych w leczeniu uzupełniającym po usunięciu czerniaka w III stopniu zaawansowania czyli przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi PD1 obecnemu na limfocytach T (niwolumab i pembrolizumab). Zwłaszcza, że Doktorant opisuje inną terapię adiuwantową czyli połączenie dabrafenibu z trametynibem stosowaną również u w/w chorych. Ponadto, Autor pisze, że wskazania w leczeniu choroby przerzutowej dla niwolumabu i pembrolizumabu są takie same. Jest to stwierdzenie bardzo ogólne. Prawdą jest, że niektóre wskazania dla obu leków się pokrywają, jednak w wielu przypadkach niwolumab jest zarejestrowany w tych wskazaniach, w których nie jest pembrolizumab i odwrotnie. W tej części rozdziału Doktorant pisze, że w przypadku progresji choroby w przebiegu oporności na inhibitor BRAF do terapii dołącza się inhibitor MEK. Aczkolwiek wiemy, że nie jest to postępowanie zalecane. Obie grupy leków stosuje się zwykle w skojarzeniu od dnia rozpoczęcia terapii, natomiast w przypadku progresji choroby i oporności w wyniku zastosowanego leczenia terapię zmienia się na inną tj. immunoterapię czy chemioterapię. Jeśli chory z jakiegoś powodu otrzymywał monoterapię inhibitorem BRAF to w przypadku progresji choroby również terapię zmienia się na inną według powyższej zasady. Z tym, że Doktorant oceniał wartość prognostyczną białka PARP1 we wstępie brakowało podrozdziału dotyczącego czynników prognostycznych u chorych na czerniaka co bardziej pozwoliłoby wprowadzić czytelnika w omawiane zagadnienie.

Dalej bardzo wnikliwie przedstawia rolę jaką pełni PARP oraz opisuje inhibitory PARP stosowane w codziennej praktyce klinicznej jak i oceniane w badaniach klinicznych.

Cele pracy obejmują ocenę ekspresji białka PARP1 w komórkach nowotworowych guzów pierwotnych za pomocą metody immunohistochemicznej u 128 chorych na czerniaka skóry. Ponadto, cele pracy obejmują analizę korelacji ekspresji PARP1 z parametrami klinicznymi oraz histopatologicznymi, jak i ocenę wpływu ekspresji PARP1 na czas przeżycia wolnego od nawrotu i całkowite przeżycie.

W rozdziale Materiał i Metody Autor opisuje warsztat badawczy. Rozdział obejmuje 13 stron. Opisuje charakterystykę kliniczną chorych biorących udział w badaniu. Przedstawia liczebność badanych, ich wiek, płeć, lokalizację zmiany pierwotnej, częstość występowania poszczególnej cechy T guza pierwotnego, status biopsji węzła wartowniczego, status regionalnych węzłów chłonnych, obecność przerzutów odległych czy obecność nawrotu choroby. W dalszej części opisuje charakterystykę patologiczną guzów pierwotnych

obejmującą grubość nacieku wg Breslow, Clarka, typ histologiczny, wskaźnik mitotyczny, owrzodzenie, limfangioinwazja, limfocytarny naciek zapalny, mikrosatelitoza, regresja zmiany. Doktorant opisuje również metodę przeprowadzenia badania immunohistochemicznego. W dalszej części tego rozdziału autor opisuje sposób histopatologicznej oceny immunoekspresji PARP1 w komórkach czerniaka. Poziom ekspresji przedstawiono jest poprzez sześć załączonych bardzo czytelnych rycin. Kolejny podrozdział obejmuje opis zastosowanych analiz statystycznych, które są bez zastrzeżeń. Brakuje jednak definicji oraz sprecyzowania w jaki sposób Doktorant wyliczył CSOS (cancer-specific overall survival) oraz DFS (disease free survival). Wątpliwość też budzi tłumaczenia wyrażenia "cancer-specific overall survival" oraz "disease free survival". W literaturze bardziej powszechne jest tłumaczenie odpowiednio, całkowite przeżycie związane z nowotworem (zamiast czas specyficzny dla nowotworu) oraz przeżycie wolne od choroby (zamiast czas wolny od nawrotu).

Wyniki przedstawiono na 16 stronach, jasno w formie opisowej wzbogaconej przez wykresy i zestawienia tabularyczne. Autor przedstawił bardzo ciekawe obserwacje, które wymagają potwierdzenia u większej liczby chorych. W zgromadzonym materiale niską ekspresję białka PARP1 zaobserwował u 76%, natomiast wysoką u 23% chorych. Autor wykazał, że wysoka ekspresja PARP1 wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych na czerniaka, czyli z większym ryzykiem nawrotu choroby oraz krótszym przeżyciem chorych. Ponadto, wysoka ekspresja PARP1 wiązała się z grubszymi czerniakami wg Breslow. Co ciekawe taką korelację zauważono jedynie u chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. U chorych z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wysoka ekspresja PARP nie miała wpływu na rokowanie chorych ale wiązała się z obecnością mikrosatelitozy. W całej grupie badanej ekspresja PARP wiązała się z obecnością owrzodzenia oraz wyższym indeksem mitotycznym oraz bardziej częstą lokalizacją w obrębie głowy i szyi co może wynikać z nagromadzenia uszkodzeń DNA spowodowanych promieniowaniem UV. Zaprezentowane wyniki są bardzo ciekawe i zachęcają do prowadzenia dalszych analiz. Aczkolwiek, w rozdziale tym nie brakowało drobnych błędów, które jednak nie mają znaczenia merytorycznego. We wszystkich wykresach nie ma spójności w opisie. Przy wykresie Autor pisze „melanoma-specific survival”, natomiast w opisie ryciny „CSOS”, czyli „cancer-specific overall survival”. Podobnie przy wykresie Doktorant pisze „recurrence-free survival”, natomiast w opisie ryciny DFS czyli „disease free survival”. Ponadto, objaśnienia na samych wykresach są jedynie opisane w języku angielskim – brak tłumaczenia w języku polskim.


Dyskusja liczy 5 strony i jest prowadzona poprawnie. Autor odnosi się do uzyskanych wyników oraz prezentuje je na tle dotychczasowej wiedzy, która w zakresie podejmowanego tematu jest bardzo ograniczona. Logicznie i konsekwentnie omawia istotę oraz znaczenie przeprowadzonych badań.

Streszczenie w sekcji dotyczącej materiałów i metody nie zawiera opisu analiz statystycznych jakie były wykorzystane przy opracowywaniu wyników. Poza tym streszczenie nie budzi zastrzeżeń.

Wnioski z pracy zostały sformułowane poprawnie i są zgodne z uzyskanymi wynikami i odpowiadają na pytania postawione w założeniach i celu pracy.

Przedstawiona rozprawa doktorska jest na bardzo wysokim poziomie merytorycznym. Założenia jak i realizacja są oryginalne i wnoszą nowe informacje z zakresu znaczenie prognostycznego białka PARP1 u chorych na czerniaka skóry. W przedstawionej rozprawie zaobserwowałem drobne błędy literowe i gramatyczne, które nie mają żadnego znaczenia dla oceny pracy.

Podsumowując uważam, że jest to rozprawa poświęcona ważnej i aktualnej tematyce, a oryginalne wyniki w niej zaprezentowane przybliżają nam zagadnienie związane z rolą białka PARP1 u chorych czerniaka skóry. Przedstawioną rozprawę doktorską lekarza Jakuba Marczyka oceniam wysoce pozytywnie. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym występuję z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Jakuba Marczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego, ponadto z racji wysokiej wartości naukowej rozprawy w mojej ocenie powinna być wyróżniona.


Prof. dr hab. med. Jacek Mackiewicz