



PODPIS ZAUFANY
ANDRZEJ FRANCISZEK
WRÓBEL
11 64 3555 8639 66 GMP - 0555
Elektroniczny podpis w formie elektronicznej
podpisany zaufany

1



II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Paweł Miotła
20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8; Tel.: 81-7244268; Fax: 81-7244849

Lublin, dn. 13.04.2026 r.

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
lek. med. Sumita Sharmy
pt.: „Analiza wartości prognostycznej markerów molekularnych raka
nerkowokomórkowego z czopem w układzie żylnym”**

Przedłożona mi do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. med. Sumita Sharmy pt.: „Analiza wartości prognostycznej markerów molekularnych raka nerkowokomórkowego z czopem w układzie żylnym” dotyczy bardzo istotnego problemu klinicznego, jakim jest możliwość poprawy efektywności leczenia i rokowania onkologicznego u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jasnokomórkowym nerki z żylnym czopem nowotworowym dzięki precyzyjnej ocenie biologii i mikrośrodowiska nowotworu.

Temat pracy uważam za bardzo trafny, którego wyniki mogą mieć nie tylko wartość poznawczą, lecz także być użyteczne w codziennej praktyce klinicznej. Dotyczy on bowiem możliwości oceny profilu immunologicznego guza pierwotnego i czopa nowotworowego, zdefiniowania różnic w ekspresji wybranych markerów immunologicznych, które mogłyby tłumaczyć heterogeniczność kliniczną chorych z podobnym zaawansowaniem choroby oraz oceny ich znaczenia prognostycznego w odniesieniu do przeżycia całkowitego chorych, co w konsekwencji może być podstawą rozwoju bardziej zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego u chorych leczonych z powodu tej szczególnie wymagającej postaci raka nerki.

Podstawą dysertacji jest spójny tematycznie cykl prac opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania Impact Factor. Publikacje te wyróżniają się bardzo wysokim wskaźnikiem cytacji, co uwypukla ich wartość merytoryczną i poznawczą. Cykl publikacji łączy wspólna koncepcja badawcza polegająca na analizie czopa nowotworowego jako autonomicznej struktury biologicznej, której cechy mogą mieć niezależne znaczenie prognostyczne i terapeutyczne.

Pierwszym elementem cyklu jest praca, poświęcona biologii czopa nowotworowego, która porządkuje dotychczasową wiedzę dotyczącą jego histopatologii, cech molekularnych oraz mikrośrodowiska immunologicznego. Publikacja ta stanowi punkt wyjścia do dalszych badań, wskazując na luki w aktualnym stanie wiedzy i uzasadniając potrzebę pogłębionej analizy markerów biologicznych w tym szczególnym kompartmentcie nowotworu.

W pracy tej Autor Dysertacji usystematyzował aktualny stan wiedzy dotyczący biologii czopa nowotworowego w raku nerki, w tym jego histopatologii, uwarunkowań molekularnych oraz mikrośrodowiska immunologicznego, w kontekście możliwości dalszego rozwoju spersonalizowanych strategii leczenia.

Doktorant zwrócił w niej uwagę, że mikrośrodowisko immunologiczne czopa nowotworowego może istotnie różnić się od mikrośrodowiska guza pierwotnego. Podkreślił, że w czopie nowotworowym obserwuje się zróżnicowaną obecność nacieków komórkowych, w tym złożonych z populacji takich jak limfocyty T i makrofagi, oraz innych komórek układu odpornościowego, których skład ilościowy i jakościowy może wpływać na przebieg choroby. Doktorant podkreślił fakt, że ekspresja cząsteczek immunoregulacyjnych w czopie nowotworowym bywa odmienna niż w guzie pierwotnym, co wskazuje na regionalną heterogenność odpowiedzi immunologicznej. Pomimo rosnącej liczby badań nad immunoterapią w raku nerki, dane dotyczące skuteczności leczenia systemowego w obecności czopa nowotworowego pozostają ograniczone, a rola biomarkerów predykcyjnych w tej grupie chorych nie została jednoznacznie określona. Lek. med. Sumit Sharma uwypuklił potrzebę dalszych badań nad mikrośrodowiskiem czopa oraz identyfikacji markerów biologicznych, które mogłyby pomóc w personalizacji leczenia.

Następnie Doktorant precyzyjnie scharakteryzował VTT z punktu widzenia podstawowej histopatologii. Omówił cechy, które są związane z gorszym przeżyciem oraz szybszym wzrostem czopów. Wskazał na rozbieżności w stopniu złośliwości między VTT a guzem pierwotnym, które uzasadniają konieczność odrębnego raportowania stopnia złośliwości dla obu kompartmentów.

Analizując najnowsze dane literaturowe lek. med. Sumit Sharma podkreślił, że dla predykcji zdolności do przerzutów ważniejsza jest ocena stopnia złośliwości klonu inicjującego VTT niż ogólny stopień złośliwości guza, co całkowicie zmienia istniejący paradygmat opierający się na ocenie obszaru o najwyższym stopniu złośliwości obserwowanym w guzie pierwotnym.

W następnej kolejności Doktorant niezmiernie precyzyjnie i przystępnie omówił molekularne aspekty żyłnego czopa nowotworowego podkreślając fakt, że przypadki z

wieloma mutacjami klonalnymi charakteryzują się wysoką niestabilnością genetyczną i mają tendencję do większego potencjału przerzutowego.

W celu uzasadnienia podjęcia dalszych badań poświęconych ocenie profilu immunologicznego guza pierwotnego i czopa nowotworowego Doktorant szczegółowo omówił najnowsze doniesienia dotyczące transkryptomiki i proteomiki RCC z VTT. Przedstawione przez Autora Dysertacji dowody wskazujące na postępującą deregulację wybranych szlaków molekularnych w obrębie czopa nowotworowego sugerują, że nie stanowi on jedynie biernego przedłużenia guza, lecz wykazuje własny, pogłębiony profil molekularnej deregulacji. Doktorant uwypukla znaczenie prognostyczne mikroRNA, który może pełnić podwójną rolę biologiczną. Z jednej strony jego obniżona ekspresja w tkance guza może stanowić marker agresywnego przebiegu choroby. Z drugiej strony jego indukcja w trakcie leczenia antyangiogennego może sprzyjać adaptacji komórek nowotworowych i ograniczać skuteczność terapii ukierunkowanej na VEGFR2. Wg Doktoranta taki dwutorowy charakter działania podkreśla złożoność regulacji angiogenezy w raku oraz konieczność interpretowania ekspresji mikroRNA w ścisłym odniesieniu do kontekstu biologicznego i terapeutycznego.

Lek. med. Sumit Sharma w kontekście zaplanowanych przez siebie prac badawczych poświęconych charakterystyce biologii i mikrośrodowiska raka jasnokomórkowego nerki z żylnym czopem nowotworowym podkreślił istotną rolę mikrośrodowiska immunologicznego VTT, który może mieć inne cechy swojego TME niż reszta guza. Autor Dysertacji konkluduje, że odpowiedź immunologiczna jest w pewnym zakresie odmienna w przypadku guza pierwotnego i czopa żylnego, czego potwierdzeniem są wyniki badań dowodzące, że czop jest głównym kompartmentem wykazującym ekspresję PD-L1. Doktorant słusznie wnioskuje, że fakt ten ma istotne implikacje kliniczne albowiem biopsja guza może nie dać wiarygodnego wyniku PD-L1, podczas gdy czop może stanowić czynnik determinujący obecność PD-L1, co w sposób fundamentalny skutkuje ograniczeniem skuteczności immunoterapii.

Usystematyzowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego biologii czopa nowotworowego w raku nerki było podstawą do niezwykle precyzyjnego zaprojektowania przez Doktoranta badań o charakterze retrospektywnym. Objęto nimi grupę 82 pacjentów z pierwotnym jasnokomórkowym RCC (ang. clear- cell RCC, ccRCC) z czopem w układzie żylnym (w stadium klinicznego zaawansowania cT3a lub wyższym) leczonych operacyjnie poprzez nefrektomię z trombektomią i ewentualnie kawotomią w latach 2012-2019 w dwóch wiodących klinicznych ośrodkach urologicznych.

Doktorant postawił hipotezę, że ekspresja PSGL-1 może różnić się w różnych kompartmentach, tj. w guzie pierwotnym i czopie nowotworowym, co może mieć istotne znaczenie prognostyczne. W związku z tym dokonał szczegółowej analizy korelacji i kliniczno-patologicznych oraz wartości prognostycznej PSGL-1 w ccRCC z żylnym czopem nowotworowym. Autor Dysertacji w swoich pionierskich badaniach wykazał obecność istotnych różnic w ekspresji PSGL-1 pomiędzy kompartmentami guza, z większą częstością występowania komórek nowotworowych dodatnich dla PSGL-1 w czopach żylnych oraz komórek układu odpornościowego związanych z guzem (TAIC) dodatnich dla PSGL-1 w guzie pierwotnym.

Relatywnie częstsza ekspresja PSGL-1 na komórkach nowotworowych w czopach żylnych wg lek. med. Sumita Sharmy sugeruje jego fundamentalną rolę w pośredniczeniu interakcji komórek nowotworowych z płytkami krwi i śródbłonkiem, co może ułatwiać rozsiew przerzutów. Uzyskane przez Doktoranta wyniki są zgodne z wcześniejszymi badaniami wskazującymi, że PSGL-1, znany głównie z roli w migracji leukocytów i adhezji do śródbłonka, może zwiększać potencjał przerzutowy komórek nowotworowych poprzez nasilenie ich właściwości adhezyjnych.

Wykazana przez Autora Dysertacji rozbieżność podkreśla złożoną i zależną od kontekstu rolę PSGL-1 w biologii nowotworów i może być impulsem do dalszych badań mających na celu wyjaśnienie mechanizmów, poprzez które PSGL-1 wpływa na progresję nowotworu. Na szczególne podkreślenie zasługują uzyskane przez lek. med. Sumitę Sharmę wyniki dowodzące, że obecność PSGL-1 w komórkach nowotworowych guza pierwotnego oraz w komórkach TAIC w czopach żylnych koreluje z gorszym całkowitym przeżyciem pacjentów. Wykazany w dysertacji związek ekspresji PSGL-1 z wysokim stopniem złośliwości histologicznej zarówno w guzach pierwotnych, jak i czopach dodatkowo potwierdza jego rolę w promowaniu agresywności nowotworu. Co więcej, Doktorant udowodnił, że obecność komórek TAIC dodatnich dla PSGL-1 w czopach żylnych korelowała z martwicą guza, która jest powszechnie uznanym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w ccRCC.

Doktorant wykazał, że obecność PSGL-1 w TC guza pierwotnego oraz w TAIC w czopach była wskaźnikiem gorszego całkowitego przeżycia. Wyniki te sugerują potencjalną rolę PSGL-1 w pośredniczeniu tworzenia czopu nowotworowego, podkreślając jego znaczenie w biologii ccRCC. Uzyskane przez Autora Dysertacji wyniki podkreślają złożoność mikrośrodowiska nowotworu oraz wieloaspektową rolę PSGL-1 w biologii nowotworów oraz wskazują na potrzebę analizy zależnej od kompartmentu przy ocenie biomarkerów w ccRCC. Przedstawiona przez Doktoranta analiza bezspornie dowodzi, że

ocena PSGL-1 w czopach żylnych, oprócz guza pierwotnego, może dostarczyć bardziej kompleksowego obrazu prognostycznego oraz pomóc w doborze strategii terapeutycznych.

Autor Dysertacji konfrontuje wyniki własne z rezultatami uzyskanymi przez innych autorów co znamionuje zdolność Doktoranta do wnikliwej analizy literatury przedmiotu odnoszącej się do zagadnień klinicznych oraz umiejętność obiektywnej oceny rezultatów badań własnych, a także wskazania ich ograniczeń. Szczególnie ten ostatni element niezwykle rzadko występuje w pracach naukowych na stopień doktora nauk medycznych. Dowodzi to umiejętności Doktoranta do syntezy uzyskanych wyników oraz krytycznego do nich podejścia przy jednoczesnym wyakcentowaniu ich przydatności klinicznej.

Celem kolejnej pracy badawczej Doktoranta była ocena ekspresji STING zarówno w obrębie RCC, jak i VTT oraz określenie jej wartości prognostycznej w połączeniu z analizą TIL. Postawił on hipotezę, że wzorce ekspresji STING mogą różnić się między tymi przedziałami i dostarczać informacji prognostycznych w tej wymagającej postaci RCC.

Autor Dysertacji przeprowadził analizę wzorca ekspresji STING oraz jego wartości prognostycznej u pacjentów z RCC i VTT. Wykazał istotne różnice w korelacjach STING z odpowiednimi cechami kliniczno-patologicznymi oraz zidentyfikował TIL jako obiecujący marker prognostyczny. Uzyskane przez Doktoranta wyniki dostarczają wglądu w mikrośrodowisko nowotworowe pierwotnego RCC i VTT, z potencjalnymi implikacjami dla stratyfikacji leczenia.

Doktorant dowiódł, że ekspresja STING w VTT korelowała z gorszym całkowitym przeżyciem, podczas gdy ekspresja STING w guzie pierwotnym nie wykazywała znaczenia prognostycznego. Sugeruje to obecność odmiennych procesów biologicznych regulujących funkcję STING w różnych lokalizacjach guza. Wykazana obecność korelacji między ekspresją STING a martwicą, obserwowana wyłącznie w VTT, dowodzi, że podwyższony poziom STING jest markerem agresywnego RCC i sugeruje, że STING może być istotnym biomarkerem o dużej wartości prognostycznej, zwłaszcza w połączeniu z wielkością guza, stopniem złośliwości i martwicą.

Autor Dysertacji konkluduje, że szlak STING może kształtować mikrośrodowisko nowotworu poprzez wielomodalne osie prozapalne, prowadząc z jednej strony do wzrostu guza i przerzutów, a z drugiej - do konieczności stosowania terapii wielolekowych w połączeniu z agonistami STING.

Doktorant wykazał obecność niezwykle interesujących korelacji między STING a markerami immunologicznymi punktów kontrolnych w różnych przedziałach RCC z VTT. Ekspresja PD-L1 w guzie pierwotnym była związana z dodatnią ekspresją STING w komórkach nowotworowych w tym samym przedziale, natomiast ekspresja VISTA

korelowała z barwieniem STING w VTT. Sugeruje to, że połączenie agonistów STING z blokadą PD-1 może przewyższać oporność na monoterapię immunologicznymi inhibitorami punktów kontrolnych, a tym samym stanowi uzasadnienie stosowanie terapii skojarzonych.

W przeprowadzonym przez Doktoranta badaniu szczególnie wartościowa okazała się ocena TIL wykazująca znaczenie prognostyczne w obu przedziałach. Co niezmiernie istotne, ocena TIL nie wymaga dodatkowego barwienia i może być łatwo włączona do rutynowej diagnostyki patomorfologicznej, co w połączeniu z obiecującą wartością prognostyczną, czyni TIL atrakcyjnym biomarkerem do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska stanowi bardzo wartościowe i dojrzałe opracowanie o dużym potencjale translacyjnym. Poniżej przedstawione uwagi mają charakter uzupełniający i wskazują możliwe kierunki dalszego rozwoju badań oraz ich implementacji klinicznej.

1. Niewątpliwie jednym z największych atutów pracy jest jej wysoki potencjał aplikacyjny. Naturalnym rozwinięciem uzyskanych wyników mogłoby być opracowanie praktycznych algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych, uwzględniających ocenę biomarkerów w poszczególnych kompartmentach guza. Stąd pytanie o możliwość stworzenia w oparciu o uzyskane przez Doktoranta wyniki konkretnego schematu postępowania klinicznego, który mógłby wspierać decyzje terapeutyczne u chorych z RCC i VTT.
2. Uzyskane wyniki bardzo wyraźnie wskazują na zasadność rozszerzenia standardowej diagnostyki patomorfologicznej o ocenę czopa nowotworowego jako odrębnego biologicznie kompartmentu choroby. Pojawia się pytanie o możliwość w przyszłości wprowadzenia rutynowej oceny wybranych markerów (np. TILs, PSGL-1, STING) w czopie nowotworowym jako elementu standardowego raportu histopatologicznego.
3. Wyniki dotyczące PSGL-1 oraz STING sugerują ich potencjalną rolę jako biomarkerów predykcyjnych, szczególnie w kontekście immunoterapii i leczenia skojarzonego. Rodzi się pytanie który z analizowanych markerów ma największy potencjał do wykorzystania w kwalifikacji chorych do terapii spersonalizowanej.
4. Bardzo cennym elementem dysertacji jest zwrócenie uwagi na ograniczenia diagnostyczne wynikające z oceny wyłącznie guza pierwotnego (np. w kontekście ekspresji PD-L1). Zasadnym wydaje się rozważenie oceny czopa nowotworowego w kontekście kwalifikacji pacjentów do immunoterapii.
5. Przedstawione wyniki wskazują również na potencjalne znaczenie biomarkerów w kontekście leczenia neoadjuwantowego. Bardzo ciekawym wydaje się możliwość wykorzystania analizowanych markerów do identyfikacji pacjentów, którzy mogliby odnieść największą korzyść z leczenia przedoperacyjnego.

6. Biorąc pod uwagę bardzo wysoką jakość uzyskanych wyników, ich naturalnym rozwinięciem wydaje się walidacja prospektywna. W tym kontekście intrygującym wydaje się pytanie o najważniejsze założenia idealnego badania prospektywnego, które mogłoby potwierdzić kliniczną użyteczność analizowanych przez Doktoranta biomarkerów.

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. med. Sumita Sharmy spełnia moim zdaniem warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Sumita Sharmy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie

Przedstawiona dysertacja doktorska wyróżnia się zarówno pod względem koncepcji naukowej, jak i jakości uzyskanych wyników oraz ich potencjału aplikacyjnego. Cykl publikacji stanowiący podstawę dysertacji prezentuje spójne, konsekwentnie realizowane i oryginalne podejście badawcze, którego centralnym elementem jest nowatorskie spojrzenie na czop nowotworowy jako biologicznie odrębny i klinicznie istotny komponent raka jasnokomórkowego nerki. Za szczególnie istotne należy uznać wykazanie przez Doktoranta wyraźnych różnic w zakresie mikrośrodowiska immunologicznego oraz ekspresji markerów molekularnych pomiędzy guzem pierwotnym a czopem nowotworowym. Wyniki te w sposób przekonujący podważają dotychczasowe, uproszczone podejście do tej postaci choroby, oparte głównie na jej ocenie anatomicznej, i wprowadzają nową jakość w rozumieniu jej biologii. Tym samym praca wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy w zakresie onkologii urologicznej.

Na szczególne podkreślenie zasługuje identyfikacja i charakterystyka markerów takich jak PSGL-1 oraz STING w kontekście ich zróżnicowanej ekspresji i znaczenia prognostycznego w poszczególnych kompartmentach nowotworu. Uzyskane wyniki nie tylko poszerzają aktualny stan wiedzy, ale również wskazują na potencjalne nowe kierunki terapeutyczne, w tym możliwość wykorzystania tych cząsteczek jako biomarkerów predykcyjnych oraz potencjalnych punktów uchwytu dla terapii celowanych i immunoterapii skojarzonej.

Wyjątkową wartością rozprawy jest jej wybitny wymiar translacyjny. Przedstawione wyniki mogą znaleźć bezpośrednie zastosowanie w praktyce klinicznej, zwłaszcza w zakresie:

- rozszerzenia standardowej diagnostyki patomorfologicznej o ocenę czopa nowotworowego jako odrębnego biologicznie kompartmentu,
- poprawy stratyfikacji ryzyka u chorych na raka nerki z czopem nowotworowym,
- doboru terapii systemowej, w tym immunoterapii i leczenia skojarzonego,
- rozwoju strategii leczenia spersonalizowanego, uwzględniającego heterogenność biologiczną nowotworu.

Na uwagę zasługuje również fakt, że część analizowanych parametrów, takich jak ocena TILs, może być relatywnie łatwo wdrożona do codziennej praktyki patomorfologicznej bez konieczności stosowania zaawansowanych i kosztownych metod, co dodatkowo zwiększa praktyczną użyteczność uzyskanych wyników.

Podkreślenia wymaga także bardzo wysoki poziom publikacyjny przedstawionych prac wydanych w czasopismach z górnych kwartyli, co świadczy o międzynarodowym znaczeniu uzyskanych wyników oraz ich pozytywnej ocenie przez środowisko naukowe. Jednocześnie należy zaznaczyć, że przedstawiony cykl publikacji spełnia formalne kryteria umożliwiające ubieganie się o wyróżnienie, w tym dotyczące autorstwa oraz jakości czasopism (kwartyle Q1/Q2).

W mojej ocenie dysertacja lek. med. Sumita Sharmy spełnia nie tylko wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim, ale wyraźnie je przewyższa, stanowiąc przykład pracy o charakterze wybitnym, łączącej wysoką jakość naukową z realnym potencjałem wdrożeniowym. Fakt przeprowadzenia badań w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności, pozwala mieć nadzieję, że uzyskane wyniki zostaną upowszechnione i będą zastosowane w codziennej praktyce klinicznej.

Uwzględniając bardzo wysoki poziom naukowy rozprawy, jej znaczący potencjał translacyjny oraz fakt spełnienia wszystkich formalnych kryteriów dotyczących publikacji wchodzących w skład cyklu, jestem przekonany, że praca ta w pełni zasługuje na wyróżnienie przez Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.