

Dr hab. med. Cezary Piwkowski, Prof. UMP.  
Klinika Torakochirurgii  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Poznań, 16.08.2022

## Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. med. Adriana Tokajuka na temat „Ocena ekspresji PD-L1 w guzie pierwotnym i przerzutach raka niedrobnokomórkowego płuca”

Promotor: dr hab. n. med. Mirosław Dariusz Kozłowski  
Promotor pomocniczy: dr n. med. Grzegorz Zalewski

Przedstawiona do oceny praca ma charakter monografii i typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Składa się ze 103 stron maszynopisu w tym: wstępu, celu pracy, materiału i metody, wyników, dyskusji i wniosków wraz z wykazem skrótów i akronimów stanowiącym użyteczny dla czytelnika odnośnik do tekstu. W swojej pracy autor powołał się 87 pozycji piśmiennictwa oraz dołączył dokumentację graficzną uzyskanych wyników w postaci 30 rycin i 20 tabel. Do pracy dołączone jest streszczenie w języku polskim i angielskim. Praca spełnia wymogi formalne rozprawy doktorskiej.

Doktorant w swojej pracy podejmuje bardzo istotny i aktualny z punktu widzenia onkologicznego temat pogłębionej genetycznie diagnostyki raka płuca, a w szczególności oceny ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych guza pierwotnego raka płuca i w przerzutach raka płuca do śródpiersia.

Rak płuca jest nowotworem odpowiedzialnym za największą liczbę zgonów związanych z chorobami nowotworowymi w Polsce i na świecie, zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. Rocznie z powodu różnych typów histopatologicznych raka płuc, z których ponad 80% stanowi grupa raków niedrobnokomórkowych płuca, umiera ponad 1 milion osób. Głównymi czynnikami wpływającymi na tak złe wyniki leczenia tego nowotworu to przede wszystkim znacznie opóźniona diagnostyka wynikająca ze skąpoobjawowego przebiegu choroby w jej wczesnym etapie zaawansowania, czyli w okresie o największych możliwościach skutecznego leczenia w tym leczenia chirurgicznego oraz złożona biologia tego nowotworu. Stąd prowadzonych jest wiele badań klinicznych i eksperymentalnych analizujących możliwości wykorzystania różnych czynników, które mogłyby doprowadzić do poprawy wyników leczenia we wszystkich stopniach zaawansowania choroby.

Jedną z nowoczesnych metod leczenia wprowadzonych w ostatnich latach do leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest immunoterapia, która w sposób

istotny poprawiła wyniki leczenia chorych na raka płuca, zwłaszcza w przypadku nawrotu choroby lub w jej bardziej zaawansowanych etapach przy jednocześnie istotnie mniejszej toksyczności.

We wstępie pracy zostały wyczerpująco omówione: epidemiologia raka płuca w Polsce i na świecie, czynniki ryzyka zachorowania oraz podział patologiczny raka płuca wraz z klasyfikacją TNM. Szeroko przedstawiono współcześnie stosowane metody diagnostyki raka płuca w celu jak najdokładniej oceny stopnia zaawansowania choroby. Oprócz metod obrazowych autor opisał również metodę inwazyjnej diagnostyki śródpiersia czyli przezoskrzelową biopsją pod kontrolą ultrasonografii – EBUS.

W osobnym podrozdziale omawia znane zaburzenia molekularne stwierdzone w komórkach raka płuca i ich wpływ na możliwość zastosowania terapii celowanych. Równie szeroko zostały opisane zaburzenia odpowiedzi immunologicznej u chorych na raka płuca ze szczególnym uwzględnieniem ekspresji receptora PD-1 i jego ligand PDL-1.

W swojej pracy autor postawił sobie dwa jasno sprecyzowane cele:

1. Ocena ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych guza pierwotnego raka płuca i w przerzutach raka płuca do śródpiersia.
2. Porównanie ekspresji PD-L1 w guzie pierwotnym i w przerzutach w zależności od wybranych parametrów kliniczno-patologicznych i typu badanego materiału.

Po uzyskaniu akceptacji Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nr: R-I-002/201/2019 oznaczenia PD-L1 zostały przeprowadzone na materiale tkankowym uzyskanym od 31 chorych z pierwotnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych chirurgicznie w latach 2012-2018, u których w obserwacji pooperacyjnej stwierdzono nawrót choroby w obrębie śródpiersia. Ocena ekspresji PD-L1 została wykonana w pooperacyjnym materiale histopatologicznym oraz po stwierdzeniu wznowy choroby w materiale cytologicznym uzyskanym metodą biopsji przezoskrzelowej – EBUS. Do opracowania uzyskanych wyników w badanej grupie chorych Doktorant zastosował odpowiednio dobrane metody analizy statystycznej.

Uzyskane przez Doktoranta wyniki znalazły odzwierciedlenie w czterech szczegółowych wnioskach, w których autor stwierdza: wysoką zgodność ekspresji PD-L1 w guzie pierwotnym raka niedrobnokomórkowym płuca, a ekspresją PD-L1 w przerzutach tego nowotworu do śródpiersia, a co z tego wynika, że ocena PD-L1 w materiale uzyskanym drogą biopsji przezoskrzelowej (EBUS-TBNA) jest analogiczna do oceny w guzie pierwotnym i stanowi miarodajny materiał do oceny tego markera u pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca. Uzyskane wyniki w badanym materiale wykazały, że ocena ekspresji PD-L1 w materiale cytologicznym jest porównywalna do oceny PD-L1 w materiale tkankowym u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Nie stwierdzono zależności ekspresji PD-L1 od wieku, palenia tytoniu, rozpoznania histopatologicznego, patologicznego stopnia zaawansowania, wielkości guza i przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Stwierdzono jedynie wyższą ekspresję PD-L1 w usuniętych guzach u operowanych kobiet.

Dyskusja jest przeprowadzona rzeczowo choć oszczędnie w oparciu o prawidłowo dobrane współczesne piśmiennictwo i odnosi się do uzyskanych wyników.

Po dokładnym przeczytaniu pracy mam kilka uwag i pytań do doktoranta:

Jak należałoby wytłumaczyć fakt wyższej ekspresji PD-L1 w usuniętych guzach u operowanych kobiet przy braku różnic w materiale cytologicznym pobranym z węzłów chłonnych śródpiersia w kontekście drugiego wniosku, w którym autor stwierdza że: „ocena PD-L1 w materiale uzyskanym drogą biopsji przezoskrzelowej (EBUS-TBNA) jest analogiczna do oceny w guzie pierwotnym i stanowi miarodajny materiał do oceny tego markera u pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca”?

Jak liczna była grupa chorych, u których nie udało się potwierdzić zmian przerzutowych w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia podczas badania EBUS?

Jak Doktorant ocenia wpływ stopnia zaawansowania choroby na ekspresję PD-L1 w kontekście uzyskanych wyników ( na granicy istotności) i danych z literatury?

Jeżeli chodzi o stronę edytorską pracy to zwraca uwagę brak tabeli 21, etykiety danych na wykresach przedstawiające dane procentowe są nieprawidłowe (ryc. 15,18,19,22) lub ich brak (ryc. 21). Ponadto drobne niedociągnięcia językowe czy stylistyczne są zauważalne lecz uwagi te nie obniżają wartości merytorycznej pracy, a mogą być przydatne podczas ewentualnej publikacji pracy.

Podsumowując oceniam prace pozytywnie i stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Adriana Tokajuka pt. „Ocena ekspresji PD-L1 w guzie pierwotnym i przerzutach raka niedrobnokomórkowego płuca” spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim w tym warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr.65, poz.595 z późn. Zm.) oraz art. 179 ust 1 z dnia 3 lipca 2018r. (Dz U. z 2018r. poz. 1669 z poen.zm.)

W związku z powyższym wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. med. Adriana Tokajuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Cezary Piwkowski, Prof. UMP

