

Dr hab. n. med. Janusz Wójcik  
Lekarz Kierujący Kliniką  
Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji  
PUM w Szczecinie

Szczecin 10.08.2022

Samodzielny Publiczny  
Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie  
71-455 Szczecin, REGON 000290274  
Szpital Wojewódzki w Szczecinie Zdonowie  
70-891 Szczecin, ul. Alfreda Sokolowskiego 11  
KLINIKA CHIRURGII KLATKI PIERSIOWEJ I TRANSPLANTACJI - VII  
resortowe kody ident.: cz. I: 17856; cz. V: 09; cz. VII: 208; cz. VIII: 4520  
tel: 91 442 72 72; fax 91 442 74 97

Recenzja rozprawy doktorskiej Adriana Tokajuka pt. **„Ocena ekspresji PDL-1 w guzie pierwotnym i przerzutach raka nie drobnokomórkowego płuca”**

W ośrodkach badawczych i naukowych na całym świecie podejmuje się próby poznania genetyki procesu powstawania nowotworów i mechanizmów ich szerzenia się. Trwa wyścig z czasem, który dla blisko 2 mln ludzi chorujących na raka płuca każdego roku kończy się tragicznie. „The current state of art” oparty na nowoczesnym obrazowaniu tomograficznym z wykorzystaniem techniki PET/CT, wsparty nowoczesną technologią leczenia operacyjnym, chemioterapii i radioterapii osiągnął już niemal szczyt swojej efektywności w walce z rakiem płuca, jak i z pozostałymi nowotworami.

Spadek zapadalności na zachorowanie i poprawa wyników leczenia raka płuca są w chwili obecnej ściśle powiązane z profilaktyką pierwszorzędową (unikanie narażenia na dym tytoniowy, a zarazem powstania mutacji onkogennych), profilaktyką drugorzędową (programy przesiewowe badań tomograficznych dla wykrycia wczesnych postaci raka płuca, z poprawą rokowania po leczeniu) i profilaktyką trzeciorzędową (kontrola mikroelementów i pierwiastków śladowych np. poziom cynku i selenu, warunkujących wydłużenie przeżycia po leczeniu).

Jednakże dalszych postępów na tym polu upatruje się w zakresie immunoterapii, która jest najnowszym typem terapii p/nowotworowej. Jej istotą jest ingerencja w mechanizmy obrony immunologicznej ustroju, w utratę kontroli szlaków proliferacyjnych komórek i spowolnienie niekontrolowanego wzrostu tkanki nowotworowej.

Obecna i wykorzystywana w praktyce wiedza ogniskuje się na wykryciu mutacji w zidentyfikowanych genach receptorowych komórek nowotworowych, blokujących chaotyczny rozrost komórkowy, z punktami uchwytu dla terapii celowanej, pozwalającej na poprawę przeżywalności nawet dla przypadków zaawansowanych, co do niedawna było niemożliwe.



RPW/15925/2022  
Data: 2022-08-16  
UMB

Wśród znanych mutacji znajdują się te, dotyczące receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (**EGFR**), a także genów kinazy chłoniała anaplastycznego (**ALK**), ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu (**HER 2**), onkogenu wirusa mięsaka szczura Kirsten (**KRAS**), onkogenu wirusowego mięsaka (**BRAF**), onkogenu z grupy kinaz tyrozynowych (**ROS 1**), rodziny genów kinaz receptorowych (**NTRK**), genów związanych z opornością na hamowanie szlaków EGFR (**MET**), aktywności genu odpowiedzi immunologicznej (**CTLA4**), aż wreszcie genu programowej śmierci komórki (apoptozy) na powierzchni limfocytów T (**PD-1**) oraz odpowiadającego im liganda powierzchniowego komórki nowotworowej (**PDL-1**), których połączenie hamuje aktywność tych limfocytów i skutkuje zablokowaniem „apoptozy”.

Efektym finalnym tego ostatniego przykładu reakcji komórkowej jest brak efektów leczenia onkologicznego i progresja choroby nowotworowej. Stąd próba analizy tego mechanizmu jest jednym z kluczowych zagadnień współczesnej onkologii, i w każdym przypadku zasługuje na najwyższe uznanie. Przedstawiona praca napisana pod kierunkiem naukowym Dr hab. n. med. Mirosława Kozłowskiego i promotora pomocniczego dr n. med. Grzegorza Zalewskiego liczy 103 strony, składa się z 13 rozdziałów, zawiera 20 tabel i 87 pozycji literaturowych, jest opatrzona 30 rycinami oraz załącznikiem ze zgodą Komisji Bioetycznej UM w Białymstoku na przeprowadzenie tego typu badania. Praca ma typowy dla tego typu opracowań układ redakcyjny.

We wstępie opisano epidemiologię, czynniki ryzyka, objawy, rodzaje, przebieg i aktualną klasyfikację raka płuca. W czytelny sposób opisano bieżącą diagnostykę z podkreśleniem roli przezoskrzelowej biopsji śródpiersia EBUS-TBNA, na której oparto schemat badawczy grupy badanej, a także możliwości lecznicze w poszczególnych stadiach tego nowotworu. Najważniejszą dla bieżącej rozprawy częścią wstępu jest jednak podrozdział o zaburzeniach molekularnych w niedrobnokomórkowym raku płuca i roli hamowania układu PD-1/PDL-1 w dostępnych schematach leczniczych. Z uwagi na kryteria kwalifikacyjne do refundacji leczenia inhibitorami PD1-/PDL-1, stopień ekspresji tego receptora w materiale diagnostycznym zarówno w guzach pierwotnych, jak i przerzutowych ma często kluczowe znaczenie, choć wiedza na ten temat jest jeszcze niepełna.

Doktorant za cel pracy postawił sobie ocenę ekspresji PDL-1 w komórkach nowotworowych guza pierwotnego raka płuca i w jego przerzutach do śródpiersia oraz ocenę jej zależności od wybranych parametrów kliniczno-patologicznych, do których należały: wiek, palenie tytoniu, rozpoznanie hist-pat., stopień zaawansowania, wielkość guza i przerzuty węzłowe, a także od typu badanego materiału.

Grupę badaną stanowiło 31 chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym (lobektomia, pneumonektomia), operowanych w latach 2012-2018 w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej UM w Białymstoku, u których drogą EBUS-TBNA rozpoznano w okresie odległym wznowę śródpiersiową.

Wyniki ujawniły porównywalną ekspresję PDL-1 w komórkach pierwotnego guza płuca oraz w przerzutach śródpiersiowych na poziomie 45% i 42%. Taka obserwacja dotyczyła zarówno raka gruczołowego, jak i płaskonabłonkowego z poziomem ekspresji PDL-1 - 29% i 50% oraz 60% i 40%. W moim przekonaniu największą wartością powyższej obserwacji był fakt, że uzyskano tą drogą zgodność ekspresji biomarkera w guzie pierwotnym i przerzutowym u 77% badanych, z wysokimi parametrami czułości 65%, swoistości 91%, dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej na poziomie 93% i 65%.

Końcowe wyniki przemawiają za dużą zgodnością uzyskanych rozpoznań zarówno z materiału tkankowego jak i cytologicznego, a sam materiał opracowano z wykorzystaniem nowoczesnych technologii diagnostycznych, z których ośrodek białostocki jest znany. Tytułem komentarza należy dodać, iż zmiany w śródpiersiu są często trudne w dostępie tak operacyjnym, jak i endoskopowym, nawet z wykorzystaniem techniki EBUS-TBNA. Wyniki biopsji przezoskrzelowej nie zawsze pozwalają uzyskać miarodajny materiał, a zdarza się, że końcowy wynik oceny patomorfologicznej brzmi: materiał niediagnostyczny, *cellulae suspectae* (komórki podejrzenie) lub *cellulae carcinomatosae NOS* (not otherwise specified) z ograniczeniem dalszego doprecyzowania i uszczegółowienia. Stąd uzyskane przez doktoranta wyniki są niezwykle cenne.

Ocena samej pracy jest pozytywna, choć doktorant nie ustrzegł się pewnych błędów w jej przygotowaniu, związanych np. z cytowaniami, układem rycin i tabel, co w niczym nie umniejsza wartości pracy. Temat pracy stanowi oryginalne osiągnięcie zarówno autora, jak też ośrodka oraz polskiego środowiska torakochirurgicznego. Praca została przygotowana starannie, z jasnym przekazem i dobrą stylistyką. Postawione wnioski odpowiadają celom rozprawy, choć były one sformułowane w sposób skrótowy. Piśmiennictwo zostało dobrane z uwzględnieniem najnowszych osiągnięć onkologii, co wskazuje na znajomość doktoranta w zakresie poruszanego tematu. Wyniki pracy zostały poparte poprawną analizą statystyczną, która wykazała m/innymi przewagę ekspresji PDL-1 w guzie pierwotnym w grupie kobiet w stosunku do grupy mężczyzn. Sytuacja ta wpisuje się w różnice częstości występowania mutacji receptora EGFR z przewagą np. dla płci żeńskiej, niepalących, a także rasy azjatyckiej. Stąd rodzi się pytanie do doktoranta, czy występują analogiczne różnice w ekspresji PDL-1 pomiędzy wybranymi cechami, rasami, kontynentami jak dla receptora EGFR? W związku z wykazaniem korelacji oznaczania ekspresji PDL-1 w guzie pierwotnym i przerzutach do

śródpierśia, rodzi się też pytanie, jaka korelacja oznaczania ekspresji zachodzi między pierwotnym guzem płuca a odległym przerzutem np. do mózgu, i jakie są doniesienia literatury na ten temat?.

W podsumowaniu stwierdzam, iż doktorant wykazał się znajomością przedmiotu rozprawy i umiejętnością pracy naukowej. Praca spełnia wymogi rozprawy doktorskiej i wnoszę do Senatu UM w Białymstoku o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony.

LEKARZ KIERUJĄCY  
Klinika Chirurgii Głębokiej i Transplantacji  
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Dr hab. n. med. Janusz Wójcik