

Prof. dr hab. n. med. Bogna Drozdowska

Zabrze, 2022.01.05

Kierownik

Katedry i Zakładu Patomorfologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrzu

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

tel. 698 618 737

e-mail: bdrozdowska@sum.edu.pl

**RECENZJA rozprawy na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
lekarz Katarzyny Sikory
pod tytułem:**

„Rak wielopostaciowy (*pleomorphic carcinoma*) – charakterystyka kliniczno-
patologiczna, immunofenotyp, czynniki prognostyczne i predykcyjne”

przygotowanej w Zakładzie Patomorfologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
w Warszawie pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Renaty Langfort

Rak płuca należy do jednego z trzech najczęstszych nowotworów złośliwych w Polsce: zajmuje pierwsze miejsce u kobiet i w 2016 roku z pierwszego miejsca przesunął się na drugie miejsce u mężczyzn. Zarówno u Polek, jak i u Polaków zajmuje pierwsze miejsce, jako przyczyna zgonu z powodu chorób nowotworowych. 5-letnie przeżycie nie przekracza 15%.

Rak płuca ma wiele typów i podtypów histopatologicznych. Najważniejszy podział dzieli je na raki drobnokomórkowe i niedrobnokomórkowe. Wśród raków niedrobnokomórkowych podstawowe postacie to gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy i rak wielkomórkowy. Do raków niedrobnokomórkowych należy rak pleomorficzny (*pleomorphic carcinoma*). Jest to rzadki rak płuca stanowiący mniej niż 1% raków niedrobnokomórkowych płuca. Ze względu na rzadkość występowania dostępne badania opierają się na niewielkich grupach pacjentów. Nie są mi znane opublikowane polskie dane na temat raka pleomorficznego.

Zatem podjęcie przez Doktorantkę badań nad rakiem pleomorficznym jest w pełni uzasadnione. Praca jest badaniem aktualnym i interesującym zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia.

Ocena formalna pracy

Rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Sikory to obszerna monografia licząca 154 strony. Ma układ typowy dla rozpraw doktorskich; zawiera: Wstęp, Założenia pracy, Cel pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusję, Podsumowanie, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Piśmiennictwo, Załączniki, Spis tabel, Spis rycin i Spis fotografii. Piśmiennictwo liczy 105 pozycji. Tabel jest 56. Poza tym w monografii jest 15 rycin i 28 zdjęć.

Rozprawa jest obszerna, ale napisana w sposób uporządkowany poprawną stylistycznie polszczyzną z rozległą znajomością przedstawianych zagadnień.

Ocena merytoryczna pracy

Wstęp liczy 19 stron i jest poświęcony wielu zagadnieniom dotyczącym raka pleomorficznego takich, jak na przykład: epidemiologia, czynnika ryzyka, charakterystyczna kliniczna czy obraz makro- i mikroskopowy.

Podstawowy cel pracy to retrospektywna analiza przypadków raka pleomorficznego, korelacja cech morfologicznych, immunofenotypu z danymi klinicznymi oraz określenie czynników predykcyjnych i prognostycznych. Cel pracy został uszczegółowiony w 5. osobnych punktach:

1. Analiza morfologiczna raków wielopostaciowych, wrzecionowatokomórkowych i olbrzymiokomórkowych, określenie cech histologicznych: rodzaju i ilości komponentów nabłonkowego i mięsakowatego, ocena rozległości martwicy, nasilenia nacieku zapalnego, obecności zatorów z komórek raka w świetle naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz naciekania opłucnej.
2. Ocena immunofenotypu w oparciu o odczyny immunohistochemiczne: AE1/AE3, TTF1, p40, E-kadheryna, wimentyna i ZEB-1.
3. Ocena ekspresji białka PD-L1 w komponencie nabłonkowym i mięsakowatym badanych raków, korelacja z typem histologicznym i immunofenotypem oraz ekspresją E-kadheryny, wimentyny i ZEB-1.
4. Analiza zjawiska szerzenia się raka przestrzeniami powietrznymi (STAS), korelacja z ekspresją białka PD-L1 oraz ekspresją E-kadheryny, wimentyny i ZEB-1.

5. Ustalenie czynników prognostycznych i predykcyjnych, które mogą mieć istotne znaczenie dla określenia przebiegu choroby i dalszego leczenia pacjenta.

Opis materiału i metodyki badań został przedstawiony prawidłowo, a zastosowane metody były adekwatne dla osiągnięcia założonych w pracy celów. Do badania włączono 107 przypadków raków pleomorficznych operowanych w latach 2000-2019 w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Wśród metod znajdują się: zebranie danych klinicznych, ocena histopatologiczna i reklasyfikacja raków zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, badania immunohistochemiczne (IHC) obejmujące 7 przeciwciał oraz metody statystyczne.

Wyniki zostały obszernie omówione na 42 stronach w formie podrozdziałów adekwatnych do przedstawionych metod podpartych licznymi tabelami, rycinami i zdjęciami. Analiza dotyczyła 107 pacjentów, w tym 67 mężczyzn i 40 kobiet, w średnim wieku około 64 lat. Doktorantka przedstawiła dane dotyczące: silnego związku z paleniem, lokalizacji raka w płucach, obecności martwicy w guzie, inwazji naczyń chłonnych i krwionośnych przez komórki raka, szerzenia się raka drogami powietrznymi (STAS), czasu do wystąpienia wznowy i czasu do wystąpienia przerzutów, stopnia zaawansowania klinicznego i patologicznego. Opisała typy histologiczne raka pleomorficznego oraz wyniki badań IHC. Bardzo istotne są dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS) i przeżycia wolnego od choroby (DFS).

Dyskusja opisana na 32 stronach jest bardzo logiczna i adekwatnie podzielona na podrozdziały odpowiadające podrozdziałom wyników. Uzyskane wyniki są porównane z opublikowanymi badaniami innych autorów.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań są bardzo obszerne, zostały sformułowane w formie 15 punktów zajmujących 3 strony. Doktorantka wykazała - między innymi, że:

- częstość występowania raka pleomorficznego w Polsce wynosi 1,6%,
- określenie typów histologicznych utkania, szczególnie nabłonkowego, jest istotne rokowniczo np. raki o mieszanym utkaniu gruczołowo-płaskonabłonkowym mają gorsze całkowite przeżycie,
- badania IHC są pomocne w diagnostyce raków pleomorficznych,
- cechami prognostycznie niekorzystnymi są: martwica przekraczająca 25% utkania guza, inwazja naczyń krwionośnych i chłonnych, inwazja opłucnej,
- ważnym czynnikiem predykcyjnym wysoka częstość i nasilenie ekspresji PD-L1,
- pacjenci z martwicą powyżej 25% i dodatnią ekspresją PD-L1 mają najniższą medianę przeżycia wolnego od choroby (DFS),
- obecność STAS ma związek z wyższym stopniem zaawansowania choroby oraz z gorszym

przeżyciem całkowitym (OS),

- czynnikami prognostycznymi dla całkowitego przeżycia (OS) są: wysoki stopień zaawansowania choroby, inwazja naczyń chłonnych i krwionośnych oraz mieszany typ komponentu nabłonkowego tj. gruczołowo-płaskonabłonkowy,
- czynnikami prognostycznymi dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) są między innymi: wysoki stopień zaawansowania choroby, inwazja naczyń chłonnych, obecność STAS, martwica powyżej 25%.

Piśmiennictwo liczy 105 pozycji, jest aktualne - większość pochodzi z ostatnich 6 lat i opiera się na publikacjach zagranicznych (wobec braku polskich doniesień).

Podsumowanie

Rozprawę doktorską lekarz Katarzyny Sikory oceniam pozytywnie. Przedstawiona do recenzji monografia nie budzi zastrzeżeń merytorycznych i metodologicznych. Dowodzi samodzielności Doktorantki i umiejętności wyboru tematu badawczego, zaplanowania badań, ich analizy i przedyskutowania oraz sformułowania wniosków.

Za godny pochwały należy uznać fakt zajęcia się rzadkim typem raka płuca tj. rakiem pleomorficznym, na temat którego - według mojej wiedzy - nie ma polskich doniesień. Uznanie budzi wykonanie wielu różnych badań i ich analiza. Za szczególnie cenne uważam dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby. Również cenne było przedstawienie wielu informacji na temat STAS i sposobów jego oceny. Na podstawie uzyskanych wyników można przygotować nie jedną, ale kilka wartościowych publikacji oryginalnych, co – mam nadzieję – nastąpi.

Pozwolę sobie teraz, jako recenzent, na kilka drobnych uwag:

1. ad. Przeżycie całkowite a STAS.

W pracy napisano, że mediana przeżycia całkowitego pacjentów STAS (-) wynosząca nieco ponad 3 lata nie różni się statystycznie od grupy STAS (+) z czasem prawie 1,5 roku, gdzie p wyniosło 0,052 (str. 69 i str. 104). Jest to wartość bliska wartości znamiennej i określa się ją, jako obecność różnicy o granicznej znamienności (borderline significance). Uważam, że warto ten wynik zaprezentować w takiej formie. Podobna uwaga dotyczy przeżycia wolnego od choroby a typu histologicznego komponentu mięsakowatego (str. 75, $p=0,076$).

2. ad. Badanie histologiczne – str. 32

Oceniano tu między innymi rozległość martwicy ora nacieki zapalne według pewnych skal – czy są to skale wykorzystywane przez innych autorów czy też stworzone na potrzeby tej pracy?

3. ad. Tabele.

Jest ich w monografii aż 56. Uwaga: część tabel dałoby się połączyć w większe tabele zbiorcze. Pytanie: co oznacza w części tabel kolumna opisana, jako „liczba zdarzeń”?

4. ad. Objawy kliniczne – str. 39 i Przerzuty – str. 41

Przy wymienionych objawach klinicznych i przy lokalizacji przerzutów podane są nawiasy – najpewniej chodzi w nich o liczbę pacjentów z takim objawem lub przerzutem. Zapis ten jednak kojarzy się z zapisem cytowanej pracy z piśmiennictwa. Można było użyć zapisu np.: (n=7) zamiast (7).

5. ad. Piśmiennictwo.

Zawiera 105 pozycji. W tekście monografii brakuje pozycji 105.; na str. 111 jest cytowana pozycja 106, co na pewno jest zwykłym błędem, który należy skorygować, jako pozycja 105.

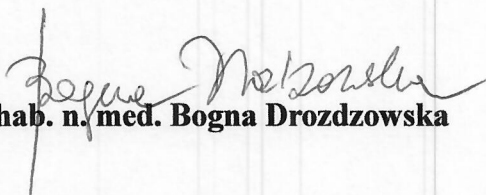
6. ad. Komisja Bioetyczna

W monografii nie ma informacji na temat stanowiska Komisji Bioetycznej.

Podsumowując, rozprawę doktorską oceniam bardzo pozytywnie.

Rozprawa doktorska przedstawiona mi do oceny spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021r., poz. 478 ze zm.).

W związku z tym zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. Katarzyny Sikory do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. n. med. Bogna Drozdowska