



# WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii

Warszawa, 27.01.2023 r.

## **Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych Łukasza Jaśkiewicza**

**Tytuł rozprawy: „LOKALIZACJA I EKSPRESJA AKWAPORYN (AQP5) W RAKU NIEDROBNOKOMÓRKOWYM PŁUCA W PODTYPIE HISTOLOGICZNYM: RAK GRUCZOŁOWY (ADENOCARCINOMA)”**

Rak płuca należy do grupy najbardziej rozpowszechnionych nowotworów złośliwych. Obecnie jest to najczęstsza przyczyna zgonów u mężczyzn oraz druga co do częstości przyczyna zgonów wśród kobiet. Ocenia się, że w 2018 r. na raka płuca na całym świecie zachorowało około 2,1 mln osób i rak płuca był przyczyną około 1,8 mln zgonów. W Polsce rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych: u 27% mężczyzn oraz 17% kobiet. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w 2018 r. dla mężczyzn i kobiet wynosiły odpowiednio 39,2 oraz 18,1/100 tys. Na ogromne znaczenie w aspekcie nie tylko medycznym, ale również społecznym raka płuca wskazują także powtarzane od bardzo wielu lat informacje o zależności pomiędzy rozwojem raka płuca a paleniem tytoniu. Ocenia się, że czynne palenie tytoniu jest przyczyną raka płuca u około 90% mężczyzn oraz 80% kobiet. Natomiast bierne palenie może być odpowiedzialne za rozwój raka płuca u 1/3 osób niepalących, ale zamieszkujących z osobami palącymi tytoń oraz u 1/4 pozostałych niepalących.

Rak gruczołowy, który stanowi główny temat omawianej pracy doktorskiej jest najczęściej występującym podtypem histologicznym raka płuca i w Polsce jest rozpoznawany w około 40% wszystkich przypadków raka płuca. Jest to jednocześnie typ nowotworu występujący relatywnie często u kobiet i w znacznie mniejszym stopniu, niż na przykład rak drobnokomórkowy, wykazuje związek z paleniem tytoniu. Rak gruczołowy częściej rozwija się w obwodowych drogach oddechowych, a jego pierwszym etapem rozwoju jest atypowa hiperplazja pęcherzykowa.

Podstawową metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest chirurgiczna resekcja w zakresie zdrowych tkanek. Niestety pomimo olbrzymiego postępu jaki dokonał się w zakresie diagnostyki raka płuc, do radykalnego leczenia chirurgicznego w chwili rozpoznania choroby kwalifikuje się niecałe

20% chorych. Jednym z powodów jest fakt, że rak płuca przez długi czas może rozwijać się skąpoobjawowo i pomimo wielu lat badań nie opracowano w pełni skutecznego i łatwo dostępnego schematu badań przesiewowych. Inną, ale niemniej ważną grupę przyczyn, stanowią problemy związane z dostępnością do zasobów opieki zdrowotnej i tempo prowadzenia badań diagnostycznych oraz kwalifikacja do leczenia przyczynowego. W jednym z bardzo interesujących opracowań wykazano, że w przypadku wydłużenia procesu diagnostycznego o 4 tygodnie cechy progresji choroby nowotworowej mogą być już widoczne u 13% chorych, po 8 tygodniach u 31%, a w przypadku niepodjęcia leczenia w okresie 16 tygodni aż u 46% chorych. W wielu przypadkach progresja choroby powoduje zmiany w klinicznej ocenie stopnia zaawansowania choroby. Czterotygodniowa zwłoka może być przyczyną zmiany klinicznego stopnia zaawansowania choroby na bardziej zaawansowany u 3%, a po 8 i 16 tygodniach u odpowiednio 13% i 21% chorych. Bardzo niepokojąca jest również obserwacja, że w przypadku opóźnienia rozpoczęcia leczenia o 8 tygodni u 13% chorych można spodziewać się pojawienia odległych przerzutów.

Biorąc wszystkie powyższe uwarunkowania pod uwagę należy stwierdzić, że każde badanie, którego celem jest poszukiwanie nowych czynników prognostycznych przybliży nas do istotnych zmian w klinicznym obrazie raka płuca i wymaga dokładnej analizy. Dlatego uważam, że temat podjęty przez Doktoranta jest bardzo istotny i w pełni uzasadniony.

Przedstawiona do recenzji praca lek. Łukasza Jaśkiewicza powstała w Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Warmińsko-Mazurskiego Uniwersytetu w Olsztynie pod kierownictwem dr hab. n. med. Agnieszki Skowrońskiej, prof. UWM oraz dr n. med. Ewy Lepiarczyk. Kandydat ubiega się o stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne.

Rozprawę przedstawiono w języku polskim. Składa się ona ze streszczenia w języku polskim oraz angielskim, wprowadzenia, przedstawienia hipotezy i celu badań, opisu metodologii i wyników, kopii oryginalnej pracy, oświadczenia autorów, wniosków oraz spisu piśmiennictwa. Całość pracy liczy 34 strony. Co prawda rozprawa zawiera wszystkie elementy niezbędne do jej oceny, ale w mojej ocenie układ rozprawy nie jest całkiem poprawny. W spisie treści zabrakło informacji o umieszczeniu w rozprawie kopii oryginalnej pracy będącej najistotniejszym elementem całej dysertacji. Wydaje mi się ponadto, że bardziej naturalne byłoby umieszczenie kopii oryginalnej pracy na samym końcu rozprawy lub przynajmniej przed oświadczeniami współautorów. Piśmiennictwo zastosowane ramach rozprawy w większości pochodzi z ostatnich 10 lat i zostało właściwie dobrane.

Wyniki i rozważania będące przedmiotem dysertacji zawarto w jednej pracy opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine*, czasopiśmie uwzględnionym na liście Journal Citation Reports:

Jaskiewicz, L.; Hejne, K.; Szostak, B.; Osowiecka, K.; Skowronski, M.T.; Lepiarczyk, E.; Doboszynska, A.; Majewska, M.; Kordowiczki, P.; Skowronska, A. Expression Profiles of AQP3 and

AQP4 in Lung Adenocarcinoma Samples Generated via Bronchoscopic Biopsies. J. Clin. Med. 2022, 11, 5954. <https://doi.org/10.3390/jcm11195954>

Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF, Impact Factor) prezentowanej pracy wynosi: 4,964. Nie będę ukrywał, że pewien niedosyt budzi dysertacja oparta tylko na jednej pracy. Zdecydowanie częściej mam styczność z rozprawami doktorskimi zawierającymi cykl publikacji złożonych z prac oryginalnych oraz poglądowych.

Prezentowana praca ma łącznie 10 autorów, a z oświadczenia autorów wynika, że lekarz Łukasz Jaśkiewicz miał istotny (oceniony na 55%) udział w powstaniu publikacji.

W pracy będącej przedmiotem dysertacji Doktorant przyjął badawczą hipotezę, że nasilenie ekspresji białek akwaporyny 3 i 4 (AQP3 i AQP4) u chorych na gruczolakoraka płuca może znaleźć zastosowanie jako czynnik prognostyczny i może wykazywać korelację z danymi klinicznymi pacjentów. Autorzy w retrospektywny sposób przeanalizowali endoskopowe biopaty 79 chorych. Ekspresję białek AQP3 i AQP4 oceniano metodą immunohistochemiczną. U 65 z 79 chorych (82%) stwierdzono ekspresję białka AQP3 w błonie cytoplazmatycznej komórek nowotworowych, natomiast niską ekspresję błonową AQP4 częściej w obserwowano w zmianach nowotworowych niż w tkankach niezmiennych ( $p < 0,001$ ). Autorzy zaobserwowali ponadto, że niska ekspresja AQP4 w błonie cytoplazmatycznej wykazywała istotną korelację z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań Doktorant stwierdził, że próbki tkanek pobrane technikami endoskopowymi są odpowiednie do określenia ekspresji AQP3 i AQP4 u chorych na gruczolakoraka płuc. Zaobserwowane różnice w ekspresji tych białek w przebiegu gruczolakoraka stanowią według Doktoranta przesłankę do prowadzenia dalszych badań mających na celu precyzyjną ocenę oznaczenia ekspresji AQP3 i AQP4 jako czynnika prognostycznego i ewentualnego punktu uchwytu dla celowanych terapii.

### **Formalna ocena rozprawy**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opiera się na oryginalnej pracy, która została już opublikowana i poddana została krytycznej ocenie recenzentów, niemniej jednak pozwolę sobie zamieścić kilka pytań i uwag:

### **Wprowadzenie**

W tej części dysertacji Doktorant w dużym skrócie przedstawił podstawowe zagadnienia związane ze znaczeniem akwaporyn w warunkach fizjologicznych oraz w przebiegu różnych jednostek chorobowych, w tym raka płuca. Doktorant dołączył do tej części swojej rozprawy rycinę pochodzącą z pracy Yadav E. i wsp. opublikowanej w *Respiratory Medicine* w 2020 r., rycina opatrzona została komentarzem – modyfikacja, ale po dokładnej analizie oryginału i ryciny zamieszczonej w dysertacji poza brakiem ramki nie zauważyłem żadnej innej modyfikacji. Pojawia

się zatem pytanie, czy Doktorant uzyskał zgodę wydawcy na wykorzystanie ryciny w swojej pracy doktorskiej?

**Hipoteza i cel badań.** Cele pracy zostały sformułowane w postaci jednego głównego oraz 2 celów cząstkowych. Mimo przedstawionych powyżej uwag dotyczących Wprowadzenia należy stwierdzić, że uzasadnienie dla przedstawionych celów zostało przekonywująco nakreślone. Chciałbym jednak zwrócić uwagę na pewną nieścisłość językową, biopsja to jest rodzaj procedury medycznej, natomiast ekspresja akwaporyn była przez Doktoranta oceniana w biopsjach. Wydaje mi się również, że bardziej poprawną formą językową jest stwierdzenie: *pacjent chory na ADC* niż *pacjent z ADC*, która to forma jest prostą kalką z języka angielskiego.

Rozdział **Metodologia i Wyniki** zawiera szczegółowy opis naboru badanej grupy, schematu badania, wykorzystanych technik badawczych oraz uzyskanych wyników. Należy jednak zauważyć, że zarówno w oryginalnej pracy, jak i w dysertacji nie wyjaśniono dokładnie sposobu prezentacji danych ilościowych. Doktorant zamieścił co prawda informacje o analizie rozkładu zmiennych (test Shapiro-Wilka), ale nie doprecyzował w jaki sposób prezentowane były dane o rozkładzie normalnym (powinny być przedstawione w postaci  $\text{średnia} \pm \text{odchylenie standardowe}$ ), a w jakiej nieposiadające normalnego rozkładu (powinny być przedstawione w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego).

W mojej ocenie informacja zawarta na 12. stronie (*Co więcej, niska ekspresja błonowa AQP4 była dodatnio skorelowana z bardziej zaawansowanym stadium choroby, m.in. obecnością przerzutów do węzłów chłonnych [ $p=0,046$ ]*) jest mało precyzyjna. Wartość  $p$  dla tej korelacji mieści się w przedziale znamienności statystycznej, ale bez znajomości wartości współczynnika korelacji trudno wnioskować o klinicznym znaczeniu tej obserwacji.

### **Wniosek końcowy**

Podsumowując, uważam, iż pomimo zgłoszonych uwag, które nie mają charakteru krytycznych, przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2021 r., poz. 478 ze zm.). Dlatego mam przyjemność wystąpić do Rady Naukowej Collegium Medicum Wydział Lekarski Warmińsko-Mazurskiego Uniwersytetu w Olsztynie z wnioskiem o dopuszczenie lek. Łukasza Jaśkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Tadeusz Przybyłowski  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Pneumonologii i Alergologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

