

Wrocław, 29 marca 2022r.

Dr hab. n. med. Andrzej Wojnar prof. nadzw. NWSM  
Kierownik Zakładu Patomorfologii  
Dolnośląskiego Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii  
we Wrocławiu

### RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Joanny Spętana pod tytułem "Ekspresja PD-L1 w wybranych chłoniakach nieziarniczych B-komórkowych". Promotorem jest Pan prof. dr hab. n. med. Michał Jeleń.

Recenzję wykonano zgodnie z pismem z dnia 11 lutego 2022r. Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Pani prof. dr hab. n. med. Agnieszki Hałoń.

Praca powyższa jest poprawnie skonstruowana. Liczy 88 stron tekstu w języku polskim oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, 25 tabel oraz 27 rycin. Tabele poprawnie ułożone i czytelne oraz adekwatnie do wagi poruszanych tematów poszerzone. Ryciny przejrzyste i odpowiednio skonfigurowane.

Części pracy: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie i bibliografia są typowe i zaprezentowane w prawidłowej kolejności. Poszczególne części pracy są właściwie skonstruowane i odpowiednio do potrzeb i realizacji głównego celu pracy rozbudowane. Spis tabel i rycin jest poprawny a bardzo szeroki i potrzebny wykaz skrótów ułatwia lekturę. Mam jednak uwagi redakcyjne. Proponowałbym rozważyć lokalizację spisu tabel, spisu rycin i wykazu skrótów na końcu pracy po piśmiennictwie. Natomiast piśmiennictwo sugerowałbym sprofilować alfabetycznie.

Wstęp jest pogładowo opracowany i objaśnia działanie układu odpornościowego stopniowo wgłębiając się w zagadnienia będące głównym tematem pracy. Autorka wyjaśnia zasady immunoterapii takich nowotworów jak nie-drobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, czerniak i potrójnie ujemny rak piersi a spośród nowotworów

hematologicznych chłoniak Hodgkina. Podkreśla rolę szlaku receptora i ligandu programowanej śmierci komórki (PD-1/PD-L1) będącego punktem kontrolnym regulującym nadmierną odpowiedź immunologiczną. Zwraca tym samym uwagę na rolę inhibitorów receptora PF-1 i jego ligandu PD-L1 i PD-L2 w terapii nowotworów. Doktorantka wybrała do analizy dwa najczęściej występujące chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe: rozlanego chłoniaka z dużych komórek B oraz chłoniaka grudkowego. Bardzo skrupulatnie opisując ich etiologię, morfologię makroskopową i mikroskopową z ich klasyfikacjami i podziałami, strategiami leczenia i rokowaniem. Jako główne założenie pracy Autorka wybrała bardzo aktualny problem czyli ocenę ekspresji PD-L1 w tych dwóch tak częstych chłoniakach i korelację tej ekspresji z różnymi czynnikami i danymi kliniczno – patologicznymi. Analizowała więc płeć, wiek, stężenie Hb w krwi, poziom LDH (dehydrogenazy mleczanowej) w surowicy krwi, stopnie zaawansowania procesu w skali Ann Arbour, kliniczne wskaźniki rokownicze czy stopnie sprawności oraz indeks proliferacji komórkowej Ki67. Dla chłoniaka grudkowego dodatkowo stopnie złośliwości w/g liczby centroblastów. Doktorantka wychodziła z założenia iż oznaczenie ligandu PD-L1 może stać się ważnym czynnikiem predykcyjnym w tych dwóch badanych chłoniakach. Te trzy cele a więc ocena ekspresji, korelacji i próba wykazania predykcji zostały przez Doktorantkę skrupulatnie zrealizowane. Grupa badana to 59 osób (26 z chłoniakiem grudkowym i 33 z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B). Materiałem tkankowym w większości (53 przypadków) to węzły chłonne, poza tym 3 migdałki podniebienne, guz skóry podudzia, guz uda i guz śledziony. W sumie jest to materiał mogący już być przedmiotem analiz merytorycznych i statystycznych i jest to grupa reprezentatywna. Nie mniej sama autorka zauważa i szczegółowo odnosi się do ograniczeń, które skutkowały takimi rozmiarami pracy, której realizacja zakładana była w większym zakresie. Ograniczenia te są przekonywująco wytłumaczone. Na przeprowadzone badania udzielona była zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 99/2019. Badania były nieinwazyjne, retrospektywne na archiwalnych bloczkach parafinowych i dokumentacji klinicznej. Wyniki przedstawiono w dobrze czytelnych mikrofotografiach prezentujących ekspresję PD-L1 w badaniu immunohistochemicznym, w odpowiednich tabelach i rycinach, następnie szczegółowo omówionych. Dyskusję prowadzi Doktorantka ze swadą w oparciu o własne doświadczenie i skrupulatnie dobraną i właściwie cytowaną bibliografię. Piśmiennictwo obejmuje 85 pozycji w zdecydowanej większości anglojęzyczne, z tego 16 najświeższych pozycji z ostatnich 3 lat. Dyskusję kończy Autorka ciekawym planem oceniania w przyszłych swoich badaniach ekspresji PD-L1 nie tylko w materiale tkankowym ale i w osoczu krwi u pacjentów z badanymi w tej



pracy chłoniakami. Prace wieńczy pięć wniosków czytelnie przedstawiających korelacje ekspresji PD-L1 w obu chłoniakach oraz stwierdzeniem iż ta ekspresja prawdopodobnie nie będzie czynnikiem predykcyjnym w tych jednostkach chorobowych.

Podkreślić należy, że praca napisana jest dobrze językowo, nie znalazłem też błędów drukarskich czy literówek. Dowodzi to skrupulatności doktorantki w podejściu do tekstu monografii naukowej.

Uważam, że powyższa ciekawa praca wnosi istotny wkład w poznanie mechanizmów onkopatologii i szlaków terapii nowotworów układu chłonnego. Poziom pracy dowodzi dobrego opanowania warsztatu badawczego a przepiękny wstęp może służyć jako materiał szkoleniowy dla specjalizujących się lekarzy.

Poziom pracy zasługuje na jej wyróżnienie i składam taki wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Powyższa rozprawa Doktorka spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595 z późn.zm).

Tak więc na podstawie mojej powyższej oceny zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Pani mgr Joanny Spętana do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.



Dr hab. nauk med. ANDRZEJ WOJNAR  
prof. NWSM  
Specjalista patomorfolog i lekarz dermatolog  
3195368 tel. 71 34 77 131