



ZAKŁAD PATOMORFOLOGII LEKARSKIEJ

UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

KATEDRA BIOSTRUKTURY

15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13,

TEL. 85 7485945, FAX 85 7485990 E-MAIL: patlek@umb.edu.pl

KIEROWNIK ZAKŁADU

DR HAB. N. MED. JOANNA RESZEĆ

Białystok, 2019.07.14

UNIwersytet Medyczny
w Białymstoku
KATEDRA BIOSTRUKTURY
Zakład Patomorfologii Lekarskiej
15-269 Białystok, ul. J. Waszyngtona 13
tel. 85 748 59 45, fax 85 748 59 90

Dr hab. n med. Joanna Reszeć

Katedra Biostruktury

Zakład Patomorfologii Lekarskiej

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Ul. Waszyngtona 13 15-269 Białystok

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarz Moniki Durzyńskiej pt. „Ocena udziału wirusa brodawczaka ludzkiego o wysokim ryzyku onkogennym w rozwoju raka gardła środkowego” wykonanego w Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie pod opieką promotora prof. dr hab. Moniki Prochorec-Sobieszek oraz promotora pomocniczego dr n med. Anny Szumera-Ciećkiewicz

Ocena merytoryczna pracy

Rozprawa doktorska lekarz Moniki Durzyńskiej porusza bardzo ważny temat wpływu infekcji wirusa HPV na rozwój i przebieg raka gardła środkowego. Doktoranta podjęła ważny epidemiologiczny problem, przedstawiając częstość występowania, czynniki ryzyka rozwoju raka HPV- zależnego oraz raka HPV-niezależnego, charakterystykę kliniczną chorych w zależności od statusu obecności HPV. Ponadto dokładnie opisała budowę wirusa brodawczaka ludzkiego, scharakteryzowała zmiany chorobowe związane z infekcją HPV oraz metody oceny statusu HPV w raku ustnej części gardła, łącznie z powszechnie dostępną metodą immunohistochemicznej oceny ekspresji białka p16. Rzetelnie została opisana obecnie stosowana klasyfikacja WHO nowotworów głowy i szyi oraz klasyfikacja stopnia zaawansowania zmian TNM wg AJCC opracowana w 2017 roku.

Na szczególne wyróżnienie zasługuje przedstawienie przez Doktorantkę znaczenia klinicznego oceny statusu HPV w raku gardła środkowego, które ma przede wszystkim znacznie prognostyczne ze względu na odmienny przebieg choroby u pacjentów chorych na raka HPV-zależnego i HPV-niezależnego.

W ostatnim czasie zarówno w USA jak i w Europie obserwuje się wzrost zachorowalności na raka ustnej części gardła, szczególnie u osób młodszych, u których istotne znaczenie w rozwoju zmian nowotworowych ma nie tyle palenie papierosów, ale przede wszystkim czynnik wirusowy. Jest to czynnik bardzo ważny rokowniczo, ponieważ jak podają wyniki badań, chorzy na raka HPV-zależnego wykazują wyższy odsetek całkowitego czasu przeżycia oraz dłuższy czas wolny od progresji. Podjęcie tak ważnej problematyki badawczej oraz diagnostycznej świadczy o dużej wiedzy Doktorantki oraz dojrzałości naukowej. Nieznaczna liczba publikacji oraz rozbieżność w uzyskanych wynikach badań świadczą o tym, iż ocena udziału HPV w rozwoju raka ustnej części gardła jest jeszcze mało poznanym zagadnieniem w populacji polskiej.

Praca podejmuje nie tylko problem wykrywania wirusa HPV w rakach ustnej części gardła, ale także przedstawia i rozwiązuje problem raportowania patomorfologicznego tego typu zmian, doboru metod diagnostycznych i przedstawia jasny algorytm diagnostyczny, szczególnie w tzw. „małej biopsji”, czyli w wycinkach pobranych ze zmian od chorych na raka ustnej części gardła. Jest to bardzo istotny problem, z którym jako patomorfologodzy mamy do czynienia w codziennej praktyce.

Dysertacja posiada typowy układ, zawiera 135 stron, 6 rozdziałów, zakończona jest 7 wnioskami. Ponadto znajduje się syntetyczne streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, spis rycin oraz tabel, piśmiennictwo oraz załączniki w postaci fotografii. Zdjęcia są dobrane zgodnie z tematem rozprawy, wysokiej jakości oraz potwierdzają uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań. Doktoranta zawarła 236 pozycji literaturowych, większość z nich z ostatnich 5 lat. Wstęp zawarty jest na 25 stronach napisany bardzo rzeczowo, przejrzysto, dokładnie przedstawia podjęty problem badawczy, najważniejsze poglądy na temat powstawania i rozwoju raka ustnej części gardła, łącznie ze szczegółowym opisem wpływu infekcji HPV. Przedstawia dokładne opracowanie procedur diagnostycznych stosowanych u chorych na raka gardła środkowego, z uwzględnieniem najnowszych klasyfikacji WHO i TNM. 4 cele pracy są przedstawione w sposób jasny i nie budzący wątpliwości.

Ocena metodologii pracy

Doktorantka prawidłowo opisała grupę badaną pacjentów, metody oceny histopatologicznej, oraz metody oceny infekcji wirusem HPV. Na szczególne wyróżnienie zasługuje dobór różnorodnych metod badawczych. Doktorantka nie ograniczyła się jedynie

do badania immunohistochemicznego, ale zastosowała szereg innych metod, w tym techniki molekularnej oceny DNA wirusa. Doktoranta zastosowała powszechnie znane metody oceny statystycznej.

Ocena uzyskanych wyników badań oraz ich znaczenie dla nauki i praktyki

Wyniki przedstawione są w 5 podrozdziałach i przedstawiają bardzo szczegółowo osiągnięte przez Doktorantkę rezultaty zastosowanych metod badawczych. Przedstawiła charakterystykę kliniczną pacjentów badanej grupy, opisała szczegółową analizę badań oceny statusu HPV, w tym immunohistochemiczną ocenę ekspresji białka p16, metod hybrydyzacji *in situ* oraz oceny DNA HPV metodą PCR. Doktorantka wykazała się doskonałą umiejętnością korelowania uzyskanych wyników z danymi klinicznymi, takimi jak wiek, płeć pacjentów, lokalizacja zmian oraz czynniki ryzyka (w tym palenie papierosów) oraz parametrami patomorfologicznymi (typ histologiczny, stopień zróżnicowania oraz zaawansowania zmiany).

Uzyskane wyniki badania mają ogromne znaczenie zarówno dla nauki, jak i praktyki. Doktorantka oceniła procentowy udział wirusa HPV w rakach ustnej części gardła w zależności od parametrów histoklinicznych. Ponadto wykazała, iż najczęściej występującym typem wirusa jest typ 16. Szczególne znaczenie, w mojej opinii ma fakt, iż Doktorantka rzetelnie i jednoznacznie przedstawiała algorytm postępowania w przypadku rozpoznania raka ustnej części gardła, wskazując na podstawie literatury i uzyskanych wyników badań, jakie metody diagnostyczne należy zastosować, aby zakwalifikować raka do grupy HPV-zależnego lub HPV-niezależnego.

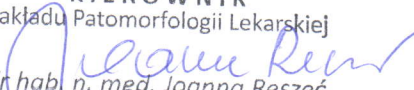
Doktorantka w rozdziale Dyskusja porównała otrzymane wyniki badań do tych przedstawionych w najnowszej literaturze. Wykazała się doskonałą znajomością zagadnienia, przedstawiła argumentację potwierdzającą słuszność stawianych tez oraz wyciągniętych wniosków. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę korelują z wynikami uzyskanymi przez innych autorów, pokazują częstość występowania wirusa HPV w rakach ustnej części gardła w populacji polskiej oraz optymalizację sposobu ich diagnostyki i raportowania. 7 wniosków kończących dysertację jest trafnie sformułowanych, ściśle wynikają z wyników przeprowadzonych badań.

Po wnikliwym zapoznaniu się z rozprawą doktorską lekarz Moniki Durzyńskiej oceniam ją bardzo wysoko. Jest to obszerna i szczegółowa analiza oceny występowania wirusa brodawczaka ludzkiego w ustnej części gardła, analiza metod diagnostycznych, stosowanych celem wykrycia DNA wirusa oraz, co najważniejsze, analiza sposobu raportowania tego typu

zmian. Na ogromne uznanie zasługuje przedstawienie przez Doktorantkę algorytmów postępowania diagnostycznego nie tylko w materiale pooperacyjnym, ale co ważne, w materiale pobranym w postaci małych wycinków tkankowych.

Nieliczne błędy językowe to jedyne uwagi jakie mogę poczynić w stosunku do dysertacji. Jest ona napisana ładnym językiem, w sposób bardzo przejrzysty, z ogromną przyjemnością czytania przez Recenzenta.

Praca lekarz Moniki Durzyńskiej spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U.Nr 65 poz 595 z późniejszymi zmianami) i kwalifikuje się, jako podstawa do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. Dlatego też zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lekarz Moniki Durzyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej za bardzo rzetelne i nowatorskie opracowanie ważnego tematu badawczego oraz diagnostycznego.

KIEROWNIK
Zakładu Patomorfologii Lekarskiej

dr hab. n. med. Joanna Reszeć
Dr hab. n med. Joanna Reszeć

Kierownik Zakładu Patomorfologii Lekarskiej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku