

Prof. dr hab. n. med.

Gliwice 12.09.2023

Łukasz Krakowczyk

Oddział Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

Oddział w Gliwicach



RPW/8174/2023
Data: 2023-09-15
UMB

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani lek. Beaty Nowaszewskiej
zatytułowanej "Ocena ekspresji wybranych białek proliferacji, PD-
L1, CTLA-4 oraz obecności wirusów HPV i EBV w rakach
płaskonabłonkowych jamy ustnej."**

Rak głowy i szyi jest dość często występującym nowotworem złośliwym na świecie. Dane statystyczne pokazują, że nowotwory tego regionu zajmują szóste miejsce pod względem częstości występowania nowotworów na świecie, jest także najczęściej spotykanym nowotworem złośliwym w rejonie jamy ustnej. Ostatnie doniesienia wskazują na odmienności w etiologii i postępowaniu terapeutycznym tych nowotworów. Uległo to zmianie w związku z wyodrębnieniem HPV-zależnych nowotworów jako odrębnej jednostki klinicznej.

Badacze nieustannie analizują dane kliniczne i histopatologiczne pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym pod względem możliwości wystąpienia odmienności, które spowodowały rozwój tej choroby. Przyczyny rosnącej liczby zachorowań rejestrowane głównie wśród osób młodych oraz wśród kobiet w dalszym ciągu pozostają niejasne. Pomimo możliwości relatywnie łatwego rozpoznania choroby, współczynniki umieralności z powodu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i ustnej części gardła są w dalszym ciągu zbyt wysokie. Przez ostatnie lata, w wyniku prowadzonych badań dotyczących identyfikacji czynników etiopatogenezy raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, zaproponowano wiele nowych markerów histopatologicznych. Identyfikacja tych markerów i zrozumienie ich roli w procesie onkogenezy daje szansę na zindywidualizowanie terapii onkologicznej.

W związku z tym, że większość ogólnoswiatowych badań prowadzona jest na statystycznie niewielkich, bądź dość zróżnicowanych grupach pacjentów, a w piśmiennictwie krajowym zauważalny jest brak dokładnych danych dotyczących pacjentów populacji polskiej, niezbędna jest ocena patomorfologicznych markerów prognostycznych i predykcyjnych raka płaskonabłonkowego jamy ustnej celem ustalenia jednoznacznego algorytmu diagnostyczno- terapeutycznego.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest oprawionym wydrukiem komputerowym, w formie monografii, składającym się z 156 stron tekstu podzielonych na XIV rozdziałów. W badaniu doktorantka poddała analizie dane kliniczne i patomorfologiczne 105 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej i ustnej części gardła, których operowano lub pobrano wycinki do badania histopatologicznego w Klinice Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2010-2020.

Praca napisana jest językiem zrozumiałym i w sposób jednoznaczny formułuje założenia i cele. Układ pracy jest typowy dla badawczej pracy klinicznej. We wstępie autorka opisuje szczegółowo epidemiologię, czynniki ryzyka, objawy kliniczne oraz klasyfikację TNM raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi. Opisuje również metody leczenia oraz przedstawia charakterystykę wybranych białek proliferacji.

Cele pracy zostały sformułowane zrozumiale, konkretnie i jednoznacznie. Autorka w całej dysertacji dąży do uzyskania jednoznacznych odpowiedzi, tak aby sformułować odpowiednie wnioski. Materiał kliniczny i opisana metodyka badań są dobrane prawidłowo i w sposób bardzo staranny. Wyniki badań są bardzo dokładne i przedstawione w sposób czytelny i zrozumiały. Na wszystkie pytania postawione i napisane w „ Celach pracy” doktorantka uzyskała

odpowieź, a dzięki wprowadzeniu metod statystycznych uniknęła możliwości przyjęcia hipotezy fałszywej. Dyskusja doskonale oddaje komentarz i wytłumaczenie wyników własnych danych uzyskanych w wyniku samodzielnej pracy doktorantki z wynikami innych autorów. Cytacje i interpretacje danych są właściwe i dobrze wyważone.

Najważniejszym wnioskiem, który uzyskała doktorantka w wyniku samodzielnej pracy nad analizą wyników jest fakt, iż częstszy udział wirusa EBV w badanych rakach płaskonabłonkowych jest w lokalizacji jamy ustnej niż części ustnej gardła, a koinfekcja wirusami HPV i EBV wiąże się z bardziej zaawansowanym stopniem choroby wg klasyfikacji TNM.

Dowodła również, iż białko p16 jest praktycznym markerem do oceny HPV- zależnych raków jamy ustnej i ustnej części gardła, jak również wykazała nadekpresję białka p53 i Ki-67 w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej i części ustnej gardła w analizowanej populacji Polski północnowschodniej. Wnioskiem bardzo istotnym dla pacjentów nieoperacyjnych jest możliwość oceny ekspresji cząstki PD-L1 w komórkach raka płaskonabłonkowego inwazyjnego oraz w komórkach mikrośrodowiska guza i możliwość zastosowania alternatywnej immunoterapii, a ekspresja CTLA-4 na komórkach immunologicznych koreluje z krótszym czasem przeżycia pacjentów z HNSCC.

Abstrahując od wartości naukowej przedstawionej mi do oceny rozprawy, którą oceniam bardzo wysoko, zobowiązany jestem wymienić również kilka nieprawidłowości, głównie o charakterze formalnym.

1. Bardzo rozbudowany wstęp monografii trochę zniechęca czytelnika do przechodzenia w analizę kolejnych rozdziałów tego dzieła.
2. We wnioskach w punkcie 2. doktorantka użyła słowa „konfekcja”, co oznacza według słownika języka polskiego „lekka odzież lub bielizna szyta na masową skalę”. Rozumiem że doktorantka miała na myśli koinfekcję.

Podsumowując, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Beaty Nowaszewskiej spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) oraz art.179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę-Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.)

W związku z powyższym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani lek. Beaty Nowaszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Pani lek. Beata Nowaszewska precyzyjnie określiła kilka celów badawczych, a następnie uzyskała oryginalne rozwiązania problemów naukowych. Otrzymane wyniki badań mają nie tylko wartość poznawczą, lecz posiadają również znaczenie praktyczne, dlatego też z dużym uznaniem dla wiedzy i umiejętności doktorantki, jej zaangażowanie i pracowitość **wniosuję również o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Julian Kubiak". The signature is fluid and cursive, written on a white background.