

Dr hab. med. Andrzej Skorek  
Katedra i Klinika Otolaryngologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 11.02.2020r.

## Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Joanny Radzikowskiej pt. *Ocena wybranych markerów nowotworowych komórek macierzystych oraz angiogenezy w mięsakach prążkowanokomórkowych u dzieci.*

Nowotwory złośliwe u dzieci stanowią najtrudniejszy pod względem diagnostycznym i terapeutycznym problem współczesnej medycyny. Jednym z częstszych w tej grupie wiekowej, ale również w lokalizacji „otolaryngologicznej” guzów jest mięsak prążkowanokomórkowy (RMS). Aż w 30 – 40% jego pierwotna lokalizacja znajduje się w rejonie głowy i szyi. Może on rozwijać się w jamie nosa, uchu środkowym, zatokach przynosowych, na podstawie czaszki a przede wszystkim w oczodole. Jego symptomatologia związana jest ściśle z lokalizacją narządową. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania histologicznego poszerzonego o badania immunohistochemiczne i genetyczne. Leczenie RMS opiera się przede wszystkim na wielolekowej chemioterapii zwykle uzupełniona radioterapią. Leczenie chirurgiczne, choć stosowane rzadko w lokalizacji czaszkowo-twarzowej, musi uwzględnić zarówno możliwość uzyskania doszczętności histologicznej jak i efekty kosmetyczne. Mimo postępu w terapii wyniki leczenia RMS wciąż są dalekie od zadowalających dlatego podjęcie działań zmierzających do wyjaśnienia tej zależności jest ze wszech miar godne poparcia. Również praca p. lek. Joanny Radzikowskiej wpisuje się w ten nurt.

Praca jest skonstruowana według zwyczajowych form edytorskich, liczy 157 stron i zawiera 18 tabel i 17 rycin. Posiada ona 8 głównych rozdziałów, z których 4 zawierają podrozdziały. Pracę rozpoczyna streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz stosowanych skrótów. Piśmiennictwo zawiera aż 324 pozycje aktualnej literatury światowej i co jest szczególnie cenne polskiej. W załączniku dodanym do pracy znajduje się zgoda Komisji Bioetycznej.

Wstęp autorka podzieliła na dwie części. W pierwszej omawia etiologię, epidemiologię, histologię, symptomatologię oraz podstawy terapii RMS. Uwzględniając zarówno budowę guza jak i jego pierwotną lokalizację. Tą część kończy podrozdział omawiający klasyfikację zaawansowania klinicznego oraz, co jest niezwykle cenne dla klinicystów, kryteria pozwalające na zaliczenie guza do grup rokowniczych. W drugiej części wstępu znajduje się akapit poświęcony komórkom macierzystym guza ich roli w rozwoju nowotworów, sposobie ich izolowania oraz zastosowania wiedzy o nich w klinice. Rozdział uzupełniają informacje o markerach angiogenezy. Rozdział jest napisany w sposób zwięzły i przejrzysty. Autorka przedstawiła w nim aktualny stan wiedzy na temat zagadnienia, ale również podjęła udaną próbę wyjaśnienia co legło u podstawy zajęcia się tym tematem. Pojedyncze błędy literowe i interpunkcyjne w niczym nie umniejszają olbrzymiej pracy

Doktorantki. Trochę razą przedstawiane przez autorkę rozwinięcia skrótów (znajdują się one wszystkie w wykazie) oraz pewne niezręczności słowne np. „węzły *bardziej* odległe” (str. 31), rozróżnienie węzłów „szyjnych i nadobojczykowych” str. 33. Autorka pisze o zastosowaniu biopsji węzła wartownika (str. 38) w odniesieniu do diagnostyki RMS w obrębie kończyn i okołojądrowej. Natomiast bardzo chętnie poznał bym Jej opinię nt. ewentualnego transferu tej metody do narządów głowy i szyi. Z dużą przyjemnością przeczytałem rozdział omawiający pochodzenie nowotworowych komórek macierzystych, gdzie niezwykle zwięźle i prosto Autorka omówiła ich rolę w kancerogenezie oraz teorię powstawania nowotworów. Z dużą przyjemnością odnotowałem również fakt powoływania się Doktorantki na autorów z mojej uczelnie (44).

Cele prace są sformułowane jasno i konkretnie.

Rozdziały: Materiał i Metoda rozpoczyna przedstawienie kryterium włączenia i wyłączenia pacjentów do badań oraz sposób wyodrębnienia badanych grup. Autorce udało się zebrać materiał badawczy obejmujący 49 pacjentów. Z olbrzymim uznaniem przyjąłem informacje, że cały ten materiał pochodzi w sumie z 6 niezależnych jednostek badawczych. Nakłonienie do współpracy tak duże grupy znamionują posiadanie przez Doktorantkę (i oczywiście zespół Promotorów) rozległych kontaktów naukowych i pewnie osobistych przyjaźni co jest niezwykle cenne w obecnej dobie. W rozdziale 4. Autorka omawia niezwykle dokładnie sposoby wykonywania badań immunohistochemicznych oraz podstawy ich analizy. Czytając je odnosi się wrażenie, że Doktorantka wykonywała je samodzielnie lub przynajmniej brała czynny udział w ich wykonaniu. Wydaje mi się, że jedynie pewnych wyjaśnień w tekście wymaga sposób doboru grupy kontrolnej (w toku jakich procedur medycznych u chorych pobierano zdrowe mięśnie i czy nie były one np. w okresie pourazowych procesów reparacyjnych?). Dobór metod statystycznych jest poprawny (zarówno analiz jedno- jak i wieloczynnikowych).

Jednym z najmocniejszych stron rozprawy jest rozdział Wyniki, w którym Autorka używając rycin i tabel przedstawia owoce swojej pracy. Tabele 8 i 9 pozwalają na całościowe spojrzenie na materiał badawczy. Początkowo widzimy analizę ekspresji poszczególnych markerów. Następnie analizę przeżyć. O ile wyniki analizy jednoczynnikowej wydają się oczywiste to niezwykle cenne są przedstawione przez Doktorantkę wyniki analizy wieloczynnikowej modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Chciałbym podkreślić niezwykłą czytelność rycin oraz tabel.

W rozdziale Dyskusja, Doktorantka porównuje uzyskane przez siebie wyniki z pracami innych autorów omawiających ekspresję markerów zarówno w RMS jak i w innych nowotworach. Z niezwykłą uwagą przeczytałem akapit (str. 114) nt. roli hipoksji i kwasicy w rozwoju nowotworów (por. nagroda Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii 2019). Szczególnie cenne jest również krytyczne spojrzenie na własne wyniki w odniesieniu do różniących się z nimi danych z innych ośrodków i co szczególnie cenne próby odpowiedzi na pytanie dlaczego tak jest? (str. 117, 124, 129). Należy docenić również nowatorstwo badań Doktorantki np. w odniesieniu do ekspresji CD24 w RMS (str. 119) oraz fakt interpretacji wyników badań przez dwóch niezależnych badaczy (str. 121). Omawiając rozwój neoangiogenezy okołoguzowej Autorka dokonuje zwięźlejszej analizy zjawiska. Natomiast bardzo chętnie poznał bym Jej zdanie nt. czy neoangiogeneza to tylko proces stymulujący rozwój nowotworu (lepsze ukrwienie = szybszy rozwój) czy też wobec zmiany metabolizmu komórek nowotworowych (tryb oddychania beztlenowego) należy uznać to za mechanizm obronny organizmu? Bo z całą pewnością wzrost ekspresji czynników neoangiogenezy jest rokowniczo niekorzystny.

Chciałbym również podkreślić niezwykle krytyczne podejście Doktorantki do uzyskanych przez siebie wyników (str. 129). Takie podejście znamionuje zarówno niezwykle skrupulatnego i dokładnego lekarza jak i naukowca.

Kończące pracę Wnioski są spójne, odzwierciedlają cele pracy i wynikają z oceny wyników uzyskanych przez Doktorantkę.

Pracę doktorską lek. Joanny Radzikowskiej oceniam wysoko. Z jej stylu, sposobu konstrukcji badań promienieje duże zaangażowanie, przejęcie pracą i jej wynikami oraz włożonym w nią wysiłkiem. Doktorantka potrafi prawidłowo postawić hipotezę badawczą, zaplanować badania, wykonać je, odpowiednio je zinterpretować oraz co szczególnie cenne krytycznie je porównać z wynikami z literatury. Wobec zmieniających się realiów prowadzonych przez nas badań naukowych pragnął bym bardzo zachęcić Doktorantkę i zespół Promotorów do prowadzenia dalszych badań (może wielośrodkowych), które z pewnością były by łatwiejsze do publikacji w renomowanych czasopismach z listy *Web of Science*. Pragnął bym również podkreślić zdolność całego zespołu badawczego do zdobywania finansów na prowadzenie z pewnością drogich badań naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz.1669 z późn. zm.).

Zwracam się z wnioskiem do Pana Przewodniczącego i Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Joanny Radzikowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

**p.o. KIEROWNIK**  
Katedry i Kliniki Otolaryngologii i Słuchu

*dr hab. n. med. Andrzej Skorek*