

## Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Zuzanny Gronkiewicz pt. *Ocena występowania receptorów somatostatynowych w naczyniakowlókniaku młodzieńczym.*

Naczyniakowlókniak młodzieńczy jest rzadkim nowotworem niezłośliwym rozwijającym się najczęściej w części nosowej gardła prawie wyłącznie u mężczyzn w wieku szkolnym. Jego lokalizacja i budowa histologiczna usposabia do szerzenia się ku podstawie czaszki a nierzadko przez nią do wnętrza centralnego układu nerwowego oraz do jam nosa i zatok przynosowych. Najczęstsze objawy są powszechnie spotykane (zatkanie nosa, okresowe krwawienia o zmiennym nasileniu, niedosłuch przewodzeniowy) i mogą imitować jedno z najczęstszych schorzeń laryngologicznych u dzieci – przerost migdalka gardłowego. Choroba ta, mimo dobrego rokowania, z jednej strony stanowi duże wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne zaś z drugiej może znacząco pogarsza jakość życia chorego. Pomimo dokonywanego w ostatnich latach ogromnego postępu w diagnostyce obrazowej (wielopłaszczyznowe badania TK, badania z użyciem MRI, badania angiograficzne z możliwością embolizacji), terapii (coraz częściej i powszechniej stosowane zabiegi endoskopowe nierzadko wspomagane technikami nawigacji śródoperacyjnej i nowoczesnym oprzyrządowaniem chirurgicznym) oraz badaniach histologicznych (poszerzonych o badania immunohistochemiczne i genetyczne) wyniki leczenia wciąż są dalekie od zadowalających. Podjęcie badań pozwalających lepiej zrozumieć biologię tego schorzenia ale również próba zaproponowanie nowych metod terapii jest ze wszech miar godne poparcia. Badania podjęte przez Doktorantkę dotyczą również tego zagadnienia.

Praca jest skonstruowana według zwyczajowych form edytorskich, liczy 124 stron i zawiera 27 tabel i 27 rycin. Posiada ona 7 głównych rozdziałów, z których 3 zawierają podrozdziały. Pracę rozpoczyna streszczenie w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo zawiera 212 pozycje aktualnej literatury światowej i pojedyncze polskie – publikacje zespołu Promotora. O aktualności piśmiennictwa świadczy fakt zdecydowana jego większość pochodzi z XXI wieku. Praca poprzedzona jest wykazem skrótów stosowanych przez autorkę w tekście. W załącznikach do pracy dodane są zgoda Komisji Bioetycznej obejmujące cały okres tworzenia dzieła.

We wstępie autorka omawia epidemiologię naczyniakowlókniaka młodzieńczego, jego lokalizację, budowę mikroskopową i symptomatologię oraz dokonuje przeglądu metod leczenia. Rozpoczynają od chirurgicznych - tych mających znaczenie historyczne aż po aktualne, endoskopowe. Następnie opisuje rolę radioterapii i chemioterapii w leczeniu tego guza. Rozdział kończy omówienie roli somatostatyny, jej receptorów oraz szlaków sygnalizacji wewnątrzkomórkowej aktywowanej przez ten hormon. Cały rozdział jest napisany w niezwykle przejrzysty i dostępny sposób. Autorka omawia

aktualny stan wiedzy na ten temat wskazując również przyczynę podjętych przez siebie badań. Warto docenienia są sporządzone przez Doktorantkę samodzielnie schematy szlaków somatostynowych oraz antyproliferacyjnego działania somatostatyny na komórki guza (Rycina 2 i 3). Ze szczególnym zainteresowaniem przeczytałem podrozdział dotyczący teorii powstawania nowotworu od naczyniowej, poprzez zapalną, genetyczną aż po hormonalną. Już on sam po niewielkim poszerzeniu może stać się samodzielnym artykułem poglądowym. Dobrze, że Autorka umieściła w tym miejscu cały akapit poświęcony klasyfikacjom tego schorzenia. Począwszy od tych często i powszechnie stosowanych (Chandlera, Radkowskiego) aż po te powstałe w ostatnich latach (Önerci'ego czy Snydermana). Niezwykle trafne wydaje się również wspomnienie o tym, że skuteczność leczenia somatostatyną jest wielowymiarowa: antyproliferacyjna, antysekrecyjna ale również wpływa ona na jakość życia chorego (rozdział 1.2.4). Autorka nie ustrzegła się pojedynczych błędów interpunkcyjnych oraz niezręczności słownych (np. str. 21 „Część autorów podaje występowanie tegoż na poziomie 1:4000 do 1:16000” podczas gdy poniżej częstość określana jest na poziomie 0,4:1 milion mieszkańców). Zupełnie niepotrzebnym wydaje się również stosowane w bardzo wielu miejscach rozwinięcie skrótów podczas gdy całą pracę poprzedza ich wykaz. Rozumie również dogłębne zainteresowanie Doktorantki doskonałą publikacją Pawlikowskiego (punkt 132, 135 i 143 – piśmiennictwo). Chcę również podkreślić że istnieje wiele ośrodków na świecie, w których nie wykonuje się embolizacji przez resekcję guza (por str. 34). Te niewielkie uchybienia w niczym nie umniejszają wartości tego rozdziału, który jest napisany doskonałym i zrozumiałym językiem.

Cele prace są sformułowane jasno i konkretnie.

Rozdziały: Materiał i Metoda podzielony na dwie części immunohistochemiczną i diagnostyczną - rozpoczyna akapit poświęcony pacjentom włączonym do badania oraz grupie kontrolnej (w tym kontrole pozytywnej). Badania immunohistochemiczne były wykonywane na obecność 5 podtypów receptorów SSTR. Do przedstawienia wyników Autorka użyła skali immunoreaktywności zaproponowanej przez Remmela i Stengera w nowotworach piersi. Czytając ten akapit odnosi się wrażenie, że Doktorantka wykonywała je samodzielnie lub przynajmniej brała czynny udział w ich wykonaniu - to bardzo cenne. Jedyna drobna uwaga lub bardziej zalecenie dotyczy rycin, które przedstawiane są w różnych powiększeniach (od 40x do 200x). Do publikacji proponuje ujednoczenie wielkości powiększenia. Następny podrozdział dotyczy badań obrazowych. Badaniem objęto 3 pacjentów używając do badania analogów somatostatyny znakowanych <sup>99</sup>Technelem zaś u 6 chorych <sup>68</sup>Gallium.

Jednym z najmocniejszych stron rozprawy jest rozdział Wyniki, w którym autorka używając rycin i tabel przedstawia owoce swojej pracy. Dobór metod statystycznych jest poprawny. Znamienne statystyczną ekspresję uzyskano dla 1 i 2 podtypu receptora SSTR. Pozytywnie oceniam również obecność małego podrozdziału sumującego uzyskane wyniki. Cała część dotycząca badań immunohistochemicznych jest napisana przejrzysto i zrozumiale.

Czytając podrozdział dotyczący badań obrazowych PET mam pewne wątpliwości bo z jednej strony zagadnienie jest niezwykle ciekawe ale grupy badane są mało liczne, dobór grupy kontrolnej nie zawiera informacji np. o wieku chorych i brak możliwości zastosowania tu wiarygodnych metod statystycznych. Natomiast chcę podkreślić prawidłowe wnioski wyciągnięte przez Doktorantkę przy omawianiu otrzymanych wyników.

W rozdziale Dyskusja, Doktorantka porównuje uzyskane przez siebie wyniki z innymi (nielicznymi) pracami dostępnymi w bazie PubMed. Natomiast niezwykle ciekawe jest zestawienie uzyskanych wyników z wynikami otrzymanymi w poprzedniej pracy z tego samego ośrodka (str. 95). Oczywiście, co szczególnie cenne, Doktorantka wyjaśnia tę różnicę. Chcę w tym miejscu podkreślić Jej skrupulatność i krytycyzm w prowadzeniu rozważań.

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

Pracę doktorską lek. Zuzanny Gronkiewicz oceniam wysoko. Z Jej stylu, sposobu konstrukcji projektu badawczego 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 w literaturze. Podjęcie przez Doktorantkę i cały zespół badań poszerzających wiedzę nt profilu receptorowego naczyniakowlókniaka młodzieńczego i poszerzenie go o receptory dla somatostatyny oceniam bardzo wysoko tym bardziej że istnieją już opisane w literaturze pierwsze próby zastosowania jej w terapii.

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 Zuzanny Gronkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

