



Warszawa, dn. 15.06.2025 r.

Dr hab. n. med., prof. CMKP

Karolina Dżaman

Klinika Otorinolaryngologii CMKP

Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Julii Pikul
pt. „Genetyczne uwarunkowania nowotworów złośliwych gruczołów
ślinowych”.**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska pt. „Genetyczne uwarunkowania nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych” napisana została pod opieką merytoryczną promotorki - dr hab. n. med. Anny Rzepakowskiej oraz promotora pomocniczego - dr n. med. Marcina Machnickiego, w Katedrze i Klinice Otorinolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Rozprawa dotyczy wyjątkowo aktualnego i niedostatecznie zgłębianego zagadnienia, jakim są molekularne podstawy nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych (SGCs). Doktorantka podejmuje temat, który wpisuje się w trend spersonalizowanej medycyny, podkreślając rolę diagnostyki molekularnej w rokowaniu, różnicowaniu i celowanej terapii onkologicznej. Praca integruje badania

molekularne z praktyką kliniczną, dlatego też wybór tematyki należy uznać za bardzo trafny, a otrzymane wyniki posiadają wysoką istotność kliniczną i mogą być zaaplikowane w praktyce. Warto też dodać, że nowotwory złośliwe ślinianek, stanowią bardzo heterogenną grupę, która wymaga zróżnicowanego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego, dlatego też badania molekularne mogą pomóc w lepszym zrozumieniu tych chorób oraz w opracowaniu bardziej efektywnych metod leczenia i prewencji.

Rozprawa doktorska liczy 84 strony i ma formę cyklu opublikowanych prac uzupełnionych wykazem skrótów, wstępem, prezentacją celów i założeń pracy, podsumowaniem i wnioskami, opinią komisji bioetycznej, a także wymaganymi streszczeniami i oświadczeniami współautorów publikacji tworzących cykl.

W skład cyklu wchodzi 3 publikacje:

1. Przegląd systematyczny podsumowujący aktualną wiedzę na temat zmian genetycznych w rakach ślinianek.

Pikul J, Rzepakowska A. Molecular landscape of salivary gland malignancies. *What is already known?* Contemp Oncol (Pozn). 2024;28(3):201-216.

2. Opis dwóch przypadków transformacji łagodnych gruczolaków wielopostaciowych w raki mioepitelialne wraz z analizą genetyczną materiału z obu rodzajów nowotworu u każdej z pacjentek.

Pikul J, Rzepakowska A, Machnicki M, Stokłosa T. *FGFR2 point mutation in 2 cases of pleomorphic adenoma progressing to myoepithelial carcinoma.* Contemp Oncol (Pozn). 2023;27(3):211-216.

3. Praca oryginalna, retrospektywna, obejmująca 40 pacjentów z nowotworami złośliwymi ślinianek, z oceną genetyczną materiału guza i jej wpływu na przebieg kliniczny choroby.

Pikul J, Machnicki M, Rzepakowska A, Winiarska N, Chudy A, Moskowicz A, Król K, Fus Ł, Kostrzewa G, Stokłosa T. *Potentially actionable molecular alterations in particular related to poor oncologic outcomes in salivary gland carcinomas.* BMC Cancer. 2025;25(1):42. Published 2025 Jan 8.

Każda z publikacji wnosi nową wiedzę, a ich połączenie stanowi logiczny i wartościowy ciąg analityczno-opisowy. Sumaryczny Impact Factor (9,2) i punktacja MEiN (240 pkt) potwierdzają jakość i znaczenie publikacji.

W przypadku rozprawy doktorskiej opartej o współautorski cykl publikacji istotnym elementem jest ocena indywidualnego udziału Doktorantki w poszczególnych pracach tworzących cykl. W każdej z trzech publikacji Doktorantka jest pierwszym autorem pracy. Zgodnie z oświadczeniem, w każdej pracy Autorka była odpowiedzialna za przygotowanie koncepcji pracy, zebranie danych, ich analizę i interpretację oraz przygotowanie manuskryptu. Udział Pani Julii Pikul wynosił w poszczególnych pracach odpowiednio 75%, 70% i 60%. Po analizie oświadczeń współautorów uznaję, że indywidualny wkład Doktorantki w prace stanowiące przedmiot rozprawy doktorskiej spełnia kryteria określone w artykule 13, ustęp 1 i 4 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

W rozdziale „Wstęp” Doktorantka przedstawiła opis epidemiologii nowotworów ślinianek oraz w zwięzły sposób prezentuje tematykę prac włączonych do cyklu.

Następnie przedstawia cztery cele pracy doktorskiej:

1. Analiza aktualnej wiedzy na temat zmian genetycznych w najczęstszych typach nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych.
2. Porównanie częstości występowania aberracji DNA u pacjentów z najczęściej występującymi typami histopatologicznymi SGCs.
3. Określenie zmian genetycznych związanych z nawrotem choroby, wystąpieniem przerzutów i gorszym rokowaniem w wybranych typach SGCs oraz predysponujących do złośliwej transformacji zmian łagodnych ślinianek.
4. Analiza występowania wśród chorych z określonymi typami SGCs aberracji genetycznych potencjalnie umożliwiających zastosowanie terapii celowanej.

Kolejne prace włączone do cyklu realizują przyjęte przez Doktorantkę cele i założenia. Publikacja [1] z 2024r. przedstawia przegląd literatury z ostatnich 20 lat, dotyczącej zmian genetycznych w nowotworach ślinianek, ale także podejmuje próbę

ustalenia, które z typów aberracji genetycznych mogą wpływać na rokowanie i skuteczność leczenia.

Kolejna praca [2] przedstawia opis dwóch przypadków przemiany złośliwej gruczolaka wielopostaciowego w raka mioepitelialnego. Cennym elementem tej pracy było zastosowanie nowoczesnych technik diagnostyki molekularnej do analizy genetycznej materiału z obu rodzajów nowotworu (w tym NGS – sekwencjonowania nowej generacji ponad 1500 sekwencji kodujących geny), które wskazały na obecność mutacji w receptorze FGF w obu przypadkach zarówno zmian łagodnych, jak i ich późniejszych transformacji złośliwych, wpływających na efektywność chemioterapii oraz progresję nowotworu. Ograniczeniem tej pracy jest liczba opisanych przypadków (tylko 2), które warto byłoby poszerzyć, szczególnie dla potwierdzenia istotności klinicznej dostrzeżonych korelacji między zmianami molekularnymi, a rokowaniem u pacjentów.

W mojej ocenie najciekawszą pracą jest publikacja [3], w której Doktorantka poddała analizie w badaniu retrospektywnym materiał kliniczny raków ślinianek zebrany w Klinice przez 7 lat. Szeroka grupa przypadków (40 osób) pozwala na wiarygodne wnioski o związkach genetycznych z przebiegiem klinicznym. Najczęściej wykrywanymi zmianami genetycznymi w grupie pacjentów z rakiem ślinianki, szczególnie o niekorzystnym rokowaniu, były aberracje w genach: NF1, TP53 oraz CDKN2A. Autorka wyodrębniła także mutacje charakterystyczne dla poszczególnych podtypów raków ślinianek. W 70% analizowanych przypadków SGCs Doktorantka stwierdziła istnienie aberracji potencjalnie możliwych do wykorzystania terapeutycznego, a w grupie chorych z nawrotem lub przerzutami odsetek ten wynosił aż 89%. Lekarka Julia Pikul słusznie zauważyła, że wykryte zmiany genetyczne mają istotne implikacje kliniczne, ponieważ stwarzają możliwość podjęcia prób leczenia spersonalizowanego, w szczególności w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu.

Wszystkie publikacje stanowiące niniejszą rozprawę są tematycznie spójne i szczegółowo opracowane. Warto podkreślić, że Autorka umiejętnie łączy dane kliniczne z molekularnymi, co zwiększa użyteczność całego cyklu prac. Najważniejsze konkluzje z publikacji tworzących cykl są zawarte w rozdziale „Podsumowanie” i we Wnioskach. Wnioski są trafne, wyważone i oparte na wynikach przedstawionych badań. Praca wskazuje na potencjalne biomarkery prognostyczne (m.in. TP53, CDKN2A, NF1) oraz na możliwość włączenia pacjentów z SGCs do badań

koszykowych (basket trials), co może znacząco wpłynąć na ich leczenie. Cennym elementem rozprawy jest także dołączona tabela przedstawiająca zestawienie stwierdzanych mutacji genetycznych w rakach ślinianek wraz z potencjalnymi możliwościami zastosowania terapii celowanej i proponowanymi lekami, z których część znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych, a mogłaby być potencjalnie wykorzystane w tej grupie chorych.

Wszystkie prace ukazały się w czasopiśmie recenzowanych i przeszły pomyślnie ocenę merytoryczną na kolejnych etapach publikacji, stąd też są wartościowe i dobrze przygotowane merytorycznie. Rozprawa napisana jest klarownie, poprawnie językowo. Forma edytorska pracy również zasługuje na pochwałę – przejrzysta struktura, logiczny układ rozdziałów, dobre formatowanie.

Z tytułu funkcji recenzenta chciałabym pogratulować Doktorantce oraz Promotorom ciekawych badań oraz zapytać czy badania genetyczne w rakach ślinianek będą przez nich dalej kontynuowane do prognozowania progresji i efektów leczenia nowotworów gruczołów ślinowych?

Podsumowując, stwierdzam, że:

1. Praca lek. Julii Pikul jest samodzielnym dorobkiem Doktorantki.
2. Dobór tematyki pracy był właściwy, a zastosowana metodologia adekwatna.
3. Doktorantka wykazała się doskonałą znajomością zagadnienia i sprawną interpretacją wyników badań.
4. Praca wniosła ciekawe informacje, mające przełożenie na praktykę kliniczną.

Reasumując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek Julii Pikul z Katedry i Kliniki Otorinolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, napisana pod opieką merytoryczną promotora - dr hab. n. med. Anny Rzepakowskiej oraz promotora pomocniczego - dr n. med. Marcina Machnickiego, **spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)**". Przedkładam wniosek Wysokiej Radzie Naukowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktorantki do

dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę poruszoną w pracy tematykę, wysoki poziom badań naukowych przedstawionych w dysertacji, a także sposób ich prezentacji oraz znaczenie kliniczne otrzymanych wyników, wnoszę o wyróżnienie ocenianej pracy doktorskiej.

