



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI

KATEDRA OTOLARYNGOLOGII
KLINIKA OTOLARYNGOLOGII, ONKOLOGII GŁOWY I SZYI
Kierownik: prof. dr hab. n. med. WIOLETTA PIETRUSZEWSKA
90-153 Łódź ul. Kopcińskiego 22

Łódź, 04.09.2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Julii Pikul

pt. „*Genetyczne uwarunkowania nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych*”

Rozprawa doktorska lek. Julii Pikul pt. „*Genetyczne uwarunkowania nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych*” stanowi ważny wkład w rozwój wiedzy z zakresu otorynolaryngologii, onkologii i genetyki molekularnej. Nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych (salivary gland carcinomas, SGCs) należą do grupy rzadkich nowotworów głowy i szyi, charakteryzujących się wyjątkowo dużą heterogennością kliniczną i histopatologiczną. W codziennej praktyce klinicznej stanowią one szczególne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne: często rozpoznawane są z opóźnieniem, cechują się wysokim odsetkiem nawrotów, a odsetek przeżyć 5-letnich, zwłaszcza w przypadkach nawrotowych i przerzutowych, pozostaje niezadowolający.

Dotychczasowe postępowanie terapeutyczne w SGCs opiera się głównie na leczeniu chirurgicznym, uzupełnianym radioterapią bądź chemioradioterapią. Brak jest jednak dobrze udokumentowanych protokołów postępowania dla przypadków nawrotowych czy przerzutowych, a opcje leczenia systemowego są niespecyficzne i często mało skuteczne. Jednocześnie w ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój medycyny precyzyjnej, w której decyzje terapeutyczne coraz częściej opiera się na obecności określonych zmian molekularnych. W kontekście nowotworów rzadkich, takich jak SGCs,

możliwość identyfikacji celów molekularnych otwiera drogę do udziału pacjentów w badaniach typu „*basket trial*”s, a tym samym do terapii ukierunkowanych na konkretną aberrację genetyczną.

Wiedza na temat molekularnych podstaw rozwoju i progresji nowotworów ślinianek pozostaje jednak fragmentaryczna. Niewielka liczba badań kohortowych, brak spójnych analiz molekularno-klinicznych oraz ograniczona możliwość prowadzenia dużych badań randomizowanych sprawiają, że decyzje terapeutyczne opierają się wciąż głównie na doświadczeniu klinicystów, a nie na twardych danych naukowych.

Na tym tle rozprawa doktorska lek. Julii Pikul jawi się jako praca pionierska i niezwykle cenna. Autorka podjęła się zadania wymagającego połączenia analizy literaturowej, badań opisowych oraz badań oryginalnych z wykorzystaniem nowoczesnych technik molekularnych (NGS). Dzięki temu Jej praca nie tylko systematyzuje dotychczasową wiedzę, ale również wnosi nowe dane dotyczące polskiej populacji chorych z nowotworami gruczołów ślinowych. Zastosowana metodologia pozwoliła na zidentyfikowanie zmian genetycznych powiązanych z niekorzystnym rokowaniem, a także wskazanie potencjalnych celów terapii molekularnie ukierunkowanej.

Tym samym dysertacja odpowiada na palącą potrzebę łączenia badań translacyjnych z praktyką kliniczną i wpisuje się w globalne trendy rozwoju onkologii personalizowanej. Temat rozprawy wpisuje się w światowy trend personalizacji onkologii i ma istotne znaczenie praktyczne.

Struktura i forma rozprawy

Rozprawa ma formę cyklu publikacji (trzech artykułów), poprzedzonych wstępem i omówionych w podsumowaniu. Struktura jest przejrzysta, a praca spełnia wymogi stawiane publikacjom naukowym. Język opracowania jest klarowny, terminologia medyczna użyta prawidłowo. Obszerne streszczenia w języku polskim i angielskim dobrze oddają istotę badań.

Cele zostały jasno sformułowane:

- analiza aktualnej wiedzy o aberracjach genetycznych w SGCs,
- określenie częstości występowania zmian DNA w poszczególnych typach histopatologicznych,
- identyfikacja aberracji związanych z nawrotami i gorszym rokowaniem,
- wskazanie potencjalnych markerów do zastosowania w terapii celowanej.

Cele są ambitne, a jednocześnie realistyczne w odniesieniu do dostępnego materiału klinicznego.

Omówienie poszczególnych publikacji

Publikacja I

Pikul J, Rzepakowska A. Molecular landscape of salivary gland malignancies. What is already known? *Contemp Oncol (Pozn)*. 2024;28(3):201-216. doi:10.5114/wo.2024.144288.

Pierwsza praca ma charakter systematycznego przeglądu literatury. Autorka zebrała i poddała analizie dostępne dane dotyczące aberracji genetycznych w najczęstszych typach histopatologicznych SGCs, obejmując fuzje genowe, mutacje somatyczne i zmiany liczby kopii genów (CNVs). Uwzględniono również publikacje analizujące znaczenie prognostyczne i predykcyjne tych zaburzeń molekularnych.

Wyniki i wnioski:

- Wskazano na najczęstsze aberracje w poszczególnych typach SGCs, np. fuzje *CRTC1::MAML2* w MEC, rearanżacje *PLAG1/HMGA2* w PA/Ca ex PA, mutacje *TP53* i *CDKN2A* w przypadkach o gorszym rokowaniu.
- Podkreślono, że wiele z tych zmian może stanowić potencjalne cele dla terapii celowanej.
- Zaznaczono, że wciąż brakuje danych pozwalających jednoznacznie określić wartość predykcyjną wielu markerów molekularnych.

Ocena publikacji: przegląd jest niezwykle wartościowym kompendium wiedzy dla klinicystów i badaczy. Wyróżnia się klarowną strukturą oraz walorem dydaktycznym. Jest cennym punktem wyjścia do badań własnych. Można zasugerować, że dalszym krokiem mogłoby być opracowanie metaanalizy z użyciem metod ilościowych, aby ujednolicić i porównać częstości występowania poszczególnych aberracji.

Publikacja II

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. doi:10.5114/wo.2023.133592.

Artykuł stanowi opis dwóch przypadków pacjentek z pleomorphic adenoma (PA), u których w krótkim czasie doszło do transformacji złośliwej w myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma (MECA ex PA). W obu przypadkach wykonano badania genetyczne z użyciem sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Analiza obejmowała zarówno mutacje punktowe, jak i zmiany liczby kopii genów (CNVs) w tkance guza pierwotnego i w tkance transformowanej.

Wyniki i wnioski:

- W obu przypadkach stwierdzono liczne wspólne CNVs w PA i w MECA ex PA.
- Zidentyfikowano mutacje w genie FGFR2 (p.Pro253Arg i p.Leu550Phe) z wysokim VAF.
- Zmiany te zostały uznane za kluczowe dla transformacji nowotworowej i powiązano je z niekorzystnym rokowaniem.
- Jedna z mutacji FGFR2 jest potencjalnym celem terapii celowanej, co otwiera perspektywę klinicznego zastosowania inhibitorów FGFR.

Ocena publikacji: choć liczba przypadków jest ograniczona, stanowi to cenny punkt wyjścia do dalszych analiz większych kohort. Unikalność badań polega na powiązaniu klinicznej transformacji PA w MECA z konkretną mutacją FGFR2.

W przyszłości warto rozszerzyć badania o wieloośrodkowe rejestry przypadków, aby lepiej ocenić znaczenie tych zmian molekularnych.

Publikacja III

Pikul J, Machnicki MM, 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. doi:10.1186/s12885-024-13421-0.

Jest to retrospektywna, oryginalna praca badawcza. Analizą objęto materiał od 40 pacjentów leczonych w Klinice Otorynolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2010–2017.

Próbki DNA izolowano z materiału FFPE, wykonano sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) obejmujące ~80 genów; uwzględniono dane kliniczno-patologiczne: wiek, płeć, lokalizację guza, typ histopatologiczny, przebieg choroby i rokowanie (DFS, OS).

Wyniki i wnioski:

- Najczęstsze mutacje: NF1 (24–32%), TP53 (22–32%) i CDKN2A (14–21%).
- Mutacja TP53 była niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym dla OS ($p=0,04$).
- U chorych z niekorzystnym rokowaniem częściej stwierdzano komutacje NF1+TP53 oraz zmiany w HRAS, ARID1A, ERCC2, NSD1.
- Dla 70% pacjentów zidentyfikowano aberracje potencjalnie umożliwiające leczenie celowane (u chorych z nawrotami/przerzutami aż 89%).
- Wskazano konkretne cele molekularne (np. ERBB2 w SDC ex PA, FGFR2 w MECA ex PA), dla których dostępne są już inhibitory testowane w badaniach klinicznych.

Ocena publikacji: badanie jest jednym z nielicznych tego typu w literaturze światowej, a jego największą wartością jest powiązanie wyników NGS z realnym

przebiegiem klinicznym i rokowaniem pacjentów. Ograniczeniem jest stosunkowo niewielka liczba chorych, co jednak wynika z rzadkości SGCs. Zdecydowanie warto w przyszłości kontynuować tego typu analizy w ramach badań wieloośrodkowych i prospektywnych, aby zwiększyć moc statystyczną i opracować rekomendacje kliniczne.

Podsumowanie cyklu publikacji

Cykl publikacji prezentowany w dysertacji ukazuje szerokie spektrum badań, od analizy literatury, przez opisy unikalnych przypadków, po oryginalne badania kohorty pacjentów z Polski. Wyniki pracy nie tylko poszerzają wiedzę na temat genetyki nowotworów gruczołów ślinowych, ale również wskazują realne możliwości wdrożenia terapii celowanych. Uwagi krytyczne odnoszą się głównie do liczebności badanych grup i naturalnych ograniczeń rzadkich nowotworów, a zatem stanowią raczej inspirację do dalszych badań niż słabość pracy.

Trzecia praca („Potentially actionable molecular alterations in particular related to poor oncologic outcomes in salivary gland carcinomas”) to oryginalna analiza NGS materiału od 40 pacjentów leczonych w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Wyniki wskazują najczęstsze mutacje w genach NF1, TP53 i CDKN2A, istotne znaczenie prognostyczne mutacji TP53 oraz wskazanie na potencjalne zastosowanie terapii ukierunkowanej (np. inhibitory FGFR, trastuzumab w SDC ex PA). Jest to jedna z nielicznych tego typu prac w literaturze, o dużej wartości poznawczej i praktycznej.

Mocne strony dysertacji

- Bardzo aktualna tematyka, o dużym znaczeniu klinicznym.
- Zastosowanie nowoczesnych metod badawczych (NGS).
- Umiejętne połączenie przeglądu wiedzy, opisów przypadków i badań własnych.
- Wysoka jakość publikacji, opublikowanych w czasopiśmie z IF (łącznie 9,2; 240 pkt MEiN).

- Rzetelne przedstawienie wyników oraz krytyczna analiza.
- Praktyczne wnioski dotyczące możliwości wdrażania terapii celowanych u pacjentów z SGCs.

Do rozważenia, w świetle kolejnych badań wykraczających poza niniejszą dysertację, mogłoby być rozszerzenie liczebności badanej kohorty (40 pacjentów) co umożliwi porównanie wyników z większymi badaniami międzynarodowymi (np. konsorcjów genomicznych) i dodatkowo podkreśli unikalny charakter uzyskanych danych.

Wkład Doktoranta i poziom naukowy rozprawy

Lek. Julia Pikul wykazała się wysokim poziomem samodzielności naukowej i zaangażowania w realizację projektu badawczego o dużym stopniu złożoności. Doktorantka zaprojektowała schemat badań klinicznych i laboratoryjnych, a także zadbała o ich rzetelną realizację zgodnie z wymogami etycznymi i standardami dobrej praktyki klinicznej. Dopełniła wszelkich formalności, łącznie z uzyskaniem zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W trakcie pracy wykazała się nie tylko sprawnością organizacyjną, ale również biegłością w analizie danych, w tym w stosowaniu zaawansowanych metod statystycznych i bioanalitycznych.

Wyniki uzyskane w ramach rozprawy zostały wykorzystane do przygotowania trzech publikacji naukowych opublikowanych w wysoko punktowanych, recenzowanych czasopismach międzynarodowych. Każdy z tych artykułów stanowi samodzielną i wartościową całość naukową, co świadczy o umiejętności Autorki do prowadzenia badań na poziomie odpowiadającym dojrzałości naukowej.

Warto podkreślić, że opracowanie tego typu publikacji, zwłaszcza w tematyce biomedycznej, wymagającej precyzji analitycznej, wiedzy interdyscyplinarnej oraz dużych nakładów czasu – wymaga wytrwałości, rzetelności i wysokiego

poziomu kompetencji. Doktorantka z powodzeniem wykazała się wszystkimi tymi cechami.

Połączenie wiedzy teoretycznej, praktyki klinicznej oraz warsztatu badawczego zaowocowało rozprawą o dużym potencjale aplikacyjnym. W mojej ocenie, Doktorantka reprezentuje wysoki poziom przygotowania naukowego, a Jej dorobek w pełni potwierdza zasadność nadania stopnia doktora nauk medycznych.

Wkład Promotorki

Należy szczególnie podkreślić znaczący wkład dr hab. Anny Rzepakowskiej w realizację tej rozprawy. Jako uznana ekspertka w dziedzinie otolaryngologii zapewniła Doktorantce nie tylko merytoryczne wsparcie, ale również dostęp do nowoczesnego zaplecza klinicznego i badawczego. Bez jej nadzoru naukowego, kierunku i doświadczenia, trudno byłoby uzyskać tak wysoki poziom metodologiczny i interpretacyjny analiz. Wkład promotorki miał charakter fundamentalny i należy go jednoznacznie uznać za jeden z filarów sukcesu tej pracy.

Wnioski ogólne

Rozprawa stanowi istotny wkład w poznanie biologii molekularnej nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych. Autorka udowodniła umiejętność prowadzenia badań naukowych na wysokim poziomie, interpretacji wyników w kontekście klinicznym oraz publikowania w uznanych czasopismach międzynarodowych. Wartość naukowa i praktyczna pracy jest bezsporna.

Podsumowując, w oparciu o przeprowadzone badania oraz wyniki uzyskane przy zastosowaniu wiarygodnych metod, ugruntowaną wiedzę Doktorantki, Jej samodzielność i swobodę poruszania się w temacie będącym przedmiotem badań, uważam, że przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie

wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2024 r. poz. 1571) i na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę poziom merytoryczny pracy oraz wartość poznawczą przedstawionych wyników, **wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Julii Pikul.**