

Recenzja rozprawy doktorskiej

Wrocław, 19.03.2018

lek. dent. Dorota Łyko-Morawska

**„Ekspresja podjednostki katalitycznej telomerazy (h TERT) w raku
plaskonabłonkowym jamy ustnej“**

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska dotyczy wybranych zagadnień onkologii obszaru głowy i szyi. Częstość zgonów z powodu nowotworów wargi, jamy ustnej i gardła w Polsce jest znacznie wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej. Umieralność wśród mężczyzn jest ok. 2,7 razy wyższa, a wśród kobiet 1,7 razy wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej. O odrębności nowotworów głowy i szyi stanowi złożona budowa anatomiczna tego regionu, wieloczynnościowe zaburzenia w zależności od lokalizacji nowotworu oraz często towarzyszące infekcje zębopochodne maskujące rozwój nowotworu. Głowa i szyja to obszar wielu jam i przestrzeni w których nowotwór może rozwijać się bezobjawowo nie powodując ewidentnych objawów zaburzeń funkcji.

Pomimo, że jama ustna jest łatwo dostępna badaniu i objawy powodują dyskomfort, pacjenci zgłaszają się do leczenia w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego, czego wynikiem jest niska, bo zaledwie 40-50 % przeżywalność 5-letnia, a agresywne leczenie chirurgiczne powoduje dramatyczne pogorszenie jakości życia. W związku z tym poszukuje się dodatkowych czynników rokowniczych w identyfikacji pacjentów o zwiększonym ryzyku rozwoju i nawrotu choroby po operacyjnym leczeniu z powodu raka jamy ustnej.

Uważam, że trafnie podjęto taką problematykę badawczą i zbadanie problemu przez lekarza stomatologa, który często jako pierwszy diagnozuje zmiany nowotworowe w obrębie jamy ustnej ma ogromną wartość kliniczną.

Praca ma typowy układ. Składa się z 73 stron tekstu, ujętych w 7 rozdziałach. Zawiera 1 rycinę, 8 tabel, 4 załączniki, uzupełniona jest spisem użytych skrótów, streszczeniem w języku angielskim. Zgromadzone piśmiennictwo stanowi 136 pozycji, zestawionych w

kolejności cytowań. Większość to publikacje z ostatnich pięciu lat, umiejętnie wykorzystane w pracy.

We wstępie, który jest napisany w sposób uporządkowany i spójny. Doktorantka przedstawia epidemiologię, czynniki ryzyka, diagnostykę oraz chirurgiczne metody leczenia raka jamy ustnej.

Zwraca uwagę w tej części na brak badań przesiewowych w rozpoznawaniu raka jamy ustnej.

Celem pracy Doktorantki była ocena poziomu ekspresji względnej genu hTERT w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej i tkance makroskopowo niezmięnionej w aspekcie poszukiwania czynnika prognostycznego, ognisk syn- i metachronicznych oraz ryzyka zgonu. Tak sformułowane założenia badawcze jest celne i ciekawe z punktu widzenia praktyki klinicznej. Na przeprowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (KNW/0022/KB1/119/13). Badaniem Doktorantka objęła 28 pacjentów w wieku od 51 do 70 lat, leczonych w latach 2014-2015 z powodu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Doktorantka klarownie przedstawiła kryteria włączenia i wyłączenia chorych do zabiegu operacyjnego, protokoły operacyjne, śródoperacyjną ocenę stadium zaawansowania oraz sposoby leczenia w okresie około i pooperacyjnym. Na potrzeby badania pobierano dwa bioptyki tkankowe, pierwszy z błony śluzowej w tkance raka i drugi z makroskopowo niezmięnionej błony śluzowej jamy ustnej.

Doktorantka przedstawiała jasno opis metod badawczych, a uzyskane wyniki ekspresji względnej genu hTERT w tkance nowotworowej oraz makroskopowo niezmięnionej błonie śluzowej zostały poddane analizie statystycznej za pomocą testów PQStat wersja 1.6.4.112. Ekspresję względną genu hTERT porównywano testem Wilcoxon. Wyniki analizowanych skal ekspresji między grupami pacjentów porównywano testem U Manna-Whitneya oraz testem Kruskala-Wallis. Opisane są sposoby oceny statystycznej. Dobór metod statystycznych jest prawidłowy. Doktorantka ma wiedzę jak kwalifikować zmienne do oceny testami parametrycznymi lub nieparametrycznymi. Istotność statystyczną interpretowano poprawnie dla wartości $p < 0,05$.

Uzyskane wyniki zawierają dane stanowiące potencjał do licznych analiz czynników mających wpływ na przeżycie chorych operowanych z powodu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.

Dyskusja zawarta na 10 stronach, stanowi odniesienie do kluczowych publikacji z zakresu przeprowadzonych badań naukowych. Autorka swobodnie porusza się w obszernym piśmiennictwie i potrafi ocenić relacje własnych badań ze stanem obecnym wiedzy.

Na podstawie bardzo dobrze zaprojektowanych i starannie przeprowadzonych analiz Doktorantka przedstawia trzy zasadne wnioski;

-istotne różnice w poziomie ekspresji względnej genu hTERT między tkanką makroskopowo niezmienną, a nowotworową, wskazując na znaczny stopień zaawansowania raka jamy ustnej nie tylko kliniczny ale także molekularny

-poziom ekspresji względnej genu hTERT w tkance makroskopowej niezmienną w przebiegu raka może prognozować ryzyko wczesnego zgonu

-poziom ekspresji względnej genu hTERT na podstawie przeprowadzonej analizy nie może być wyznacznikiem powstawania nowych ognis syn- i metachronicznych w przebiegu raka jamy ustnej .

Pragnę podkreślić ogromną rzetelność udokumentowania wyników badań przeprowadzonych w ramach rozprawy. Doktorantka wykazuje się dużym rozeznaniem w aktualnym stanie wiedzy w podjętej tematyce jak również dojrzałością warsztatu badawczego.

Całokształt pracy Doktorantki świadczy o umiejętności wykorzystania wiedzy z różnych obszarów medycyny. Doktorantka zrealizowała wszystkie cele badawcze, a uzyskane wyniki mają duże znaczenie kliniczne. Z przyjemnością stwierdzam, że całość rozprawy stanowi nowoczesną, doskonale zaplanowaną pracę badawczą. Pragnę zachęcić Doktorantkę do kontynuowania swoich badań . Praca dotyczy ważnego zagadnienia klinicznego z zakresu onkologii głowy i szyi, jest ciekawa, stanowi samodzielne rozwiązanie przez Doktorantkę problemu naukowego. Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na drobne błędy drukarskie, które nie umniejszają wartości pracy.

Na podstawie analizy całej rozprawy doktorskiej pt. „Ekspresja podjednostki katalitycznej telomerazy (h TERT) w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej“ stwierdzam, że rozprawa

doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65,poz.595.z późn.zm.) i może stanowić podstawę do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarza dentystę Dorotę Łyko-Morawską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA
CHIRURGII SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ
Kierownik

dr hab. n. med. Hanna Gerber prof. nadzw.

Dr hab.n.med. Hanna Gerber prof.nadzw.