



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Lekarski II
Katedra i Klinika Chirurgii Głowy, Szyi i Onkologii
Laryngologicznej

Ul. Garbary 15
61-866 Poznań

tel. 061 885-09-29
fax. 061-885-09-10

Poznań, dnia 16.05.2022r.

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Anny Janeckiej-Widła

Pt. „Wpływ infekcji HPV16 na funkcjonowanie szlaku EGFR/PI3K/AKT/mTOR i rokowanie u chorych na płaskonabłonkowe nowotwory terenu głowy i szyi”

1. Wprowadzenie

Anna Janecka-Widła podjęła się napisania dysertacji doktorskiej na temat wpływu infekcji HPV16 na funkcjonowanie szlaku EGFR/PI3K/AKT/mTOR i rokowanie u chorych na płaskonabłonkowe nowotwory terenu głowy i szyi. Temat jest ciekawy i ważny. Rokowanie w nowotworach głowy i szyi jest bardzo poważne i znacząco się różni w guzach o wczesnych stopniu zaawansowania: T1, T2 i późnym: T3, T4. Pomimo znacznego rozwoju diagnostyki i metod leczenia nowotworów głowy i szyi, rokowanie w tej grupie nowotworów nie poprawiło się znacząco w ciągu ostatnich dekad. Obserwuje się, że guzy HPV-dodatnie mają lepsze rokowanie i przebieg kliniczny, jednakże, pomimo wielu przeprowadzonych i realizowanych obecnie badań klinicznych, dotyczących dezintensyfikacji leczenia w tej grupie nowotworów, nie mamy twardych dowodów na możliwość zmian postępowania terapeutycznego.

2. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest wykaz trzech publikacji: „Active HPV infection and its influence on survival in head and neck squamous-cell cancer”, „Prognostic potential of Akt, pAkt(Ser473) and pAkt(thr308) immunoreactivity in relation to HPV prevalence in head and neck squamous cell carcinoma patients”, “EGFR/PI3K/Akt/mTOR pathway in head

and neck squamous cell carcinoma patients with different HPV status” oraz zawarty komentarz doktorantki. Całość została przedstawiona w strukturze 11 numerowanych rozdziałów na 38 stronach, zawiera 27 pozycji piśmiennictwa.

3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Wirus brodawczaka ludzkiego (Human Papillomavirus, HPV) należy do grupy wirusów onkogennych, który ma duży wpływ na etiopatogenezę wybranych raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi. Predysponowaną lokalizacją jest gardło środkowe. Najczęściej wykrywanym typem wirusa w tej okolicy anatomicznej jest HPV16. Należy podkreślić, że jedynie, długofalowo aktywna infekcja HPV, prowadzi do rozwoju raka. Implikacje kliniczne związane z HPV-pozytywnym rakiem gardła środkowego są bardzo poważne. Obserwacje i doświadczenia kliniczne doprowadziły do zmiany klasyfikacji TNM w guzach gardła środkowego i zostały one zawarte w 8. edycji klasyfikacji TNM (opracowanej przez AJCC Cancer Staging Manual i UICC TNM classification of Malignant Tumors).

4. Cel pracy

Cel pracy został jasno sformułowany poprzez wysunięcie dwóch hipotez:

1. HPV16 pozytywne HNSCC różnią się od HPV negatywnych HNSCC funkcjonowaniem szlaku EGFR/PI3K/AKT/mTOR
2. Zmiany funkcjonowania szlaku EGFR/PI3K/AKT/mTOR mają wpływ na wyniki leczenia chorych na HPV16 pozytywnych HNSCC,

których weryfikacja nastąpiła w badaniu retrospektywnym przez realizację celów pośrednich.

5. Wyniki badań:

Materiał badawczy stanowiło 155 chorych z regionu Małopolski leczonych z powodu nowotworów głowy i szyi. Diagnostykę wstępną i leczenie operacyjne przeprowadzono na różnych oddziałach laryngologicznych województwa małopolskiego. Dla każdego pacjenta zebrano serię bloczków parafinowych z fragmentami utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie tkanki nowotworowej pozyskanej podczas operacji lub biopsji. Po określeniu przez patologa rozpoznania histopatologicznego, bloczek, który zawierał co najmniej 50% utkania nowotworowego w skrawku, został przekazany do dalszych analiz molekularnych i immunohistochemicznych. Po wykonaniu izolacji DNA wykonano następujące badania diagnostyczne: nested PCR, genotypowanie HPV, immunohistochemiczna ocena ekspresji p16, ocena obecności aktywnej infekcji HPV, immunohistochemiczne barwienia pozostałych białek, ocena barwień IHC, analiza mutacji genu PIK3CA.

W badanej grupie chorych, po wykonaniu panelu badań molekularnych i immunohistochemicznych, aktywną infekcję HPV stwierdzono u 32 chorych, co stanowi 20,65%.

Badania doktorantki potwierdziły dane z piśmiennictwa, które mówią, że największy odsetek aktywnej infekcji HPV stwierdza się w rakach gardła środkowego. Chorzy ci byli w dobrym stanie fizycznym, nie nadużywali alkoholu. Objawy choroby nowotworowej były bardzo łagodne i w pierwszej fazie charakteryzowały się niewielkimi dolegliwościami w trakcie połykania.

Doktorantka wykazała różną ekspresję EGFR w zależności od stopnia złośliwości histopatologicznej i stopnia keratynizacji. Ciekawa wydaje się statystyczna zależność, pomiędzy obecnością aktywnej infekcji HPV16 a ekspresją EGFR. Osoby z aktywną infekcją HPV charakteryzowały istotnie wyższe pięcioletnie całkowite przeżycia (OS) i czas przeżycia wolnego od progresji (DFS) w porównaniu do guzów HPV negatywnych.

Kolejny ciekawy wynik, który przedstawiła doktorantka, to poziom ekspresji AKT i jego ufosforylowanych form, istotnie wpływający na przeżycie pacjentów leczonych radioterapią. Jednoczynnikowa, a następnie wieloczynnikowa analiza Coxa pozwoliła na wytypowanie niezależnych czynników prognostycznych w badanej grupie chorych. Prezentowane wyniki badań mają konkretny wymiar praktyczny. Po raz pierwszy w Polsce, do diagnozowania chorych z nowotworami głowy i szyi z aktywną infekcją HPV wykonane zostały startery PGMY09/PGMY11 w połączeniu z GP5+/GP6+ do badań przesiewowych (screeningu) próbek pod kątem obecności DNA HPV.

Istotne jest stwierdzenie, że wykryta infekcja HPV w guzie okazała się najsilniejszym i niezależnym czynnikiem prognostycznym w badanej grupie chorych. W wykonanych badaniach, po raz pierwszy według wiedzy autorki, przeprowadzone zostało tak całościowe porównanie ekspresji białek szlaku EGFR/PI3K/AKT/mTOR w nowotworach głowy i szyi HPV pozytywnych i negatywnych. Otrzymane wyniki sugerują, że może istnieć różnica w funkcjonowaniu/aktywności tego szlaku u chorych zarażonych HPV16 i chorych HPV negatywnych.

Wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej oceny aktywnej infekcji HPV oraz immunoekspresji AKT, pAKT i EGFR mogłoby pomóc w określeniu rokowania chorych na nowotwory głowy i szyi i wyborze odpowiedniego dla nich schematu leczenia onkologicznego.

W podsumowaniu należy podkreślić, że wykonane przez doktorantkę badania oceniające aktywną infekcję HPV mogą mieć wartość prognostyczną dla pacjentów z nowotworami głowy i szyi, jednakże ich szersze wprowadzenie wymaga potwierdzenia w badaniach przedklinicznych i poklinicznych

6. Wnioski

Wnioski, doktorantka, przedstawiła w sposób zrozumiały, spójny. W sposób całościowy wyczerpują one założone hipotezy badawcze.

7. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska pt. „Wpływ infekcji HPV16 na funkcjonowanie szlaku EGFR/PI3K/AKT/mTOR i rokowanie u chorych na płaskonabłonkowe nowotwory terenu głowy i szyi” jest interesującym opracowaniem. Spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017r., poz. 1789). Zwracam się z wnioskiem do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie Anny Janeckiej-Widła do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Proszę o wyróżnienie pracy.

