

UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu



ZAKŁAD DERMATOLOGII I WENEROLOGII WN_oZ

Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Żaba

60-355 Poznań ul Przybyszewskiego 49
tel. (61) 869-12-85, 869-16-12; fax. (0-61) 869-15-72
e-mail: ryszardzaba@gmail.com

Ocena Pracy Doktorskiej

lek. Marty Wojciechowskiej-Zdrojowy

pt.:” **Ekspresja podoplaniny w rakach skóry oraz w rogowaceniu słonecznym**”

Polskie Towarzystwo Patologów wydało w 2013 roku „ZALECENIA DO DIAGNOSTYKI HISTOPATOLOGICZNEJ NOWOTWORÓW”. Wśród nich pierwszy rozdział został poświęcony rakom skóry a rozdział drugi czerniakowi. Dopiero w rozdziale III opisującym NOWOTWORY MEZENCHYMALNE znajdziemy wzmiankę o podoplaninie przy diagnostyce Angiosarcoma (CD31, CD34, podoplanina/D2-40). Warto w tym miejscu przypomnieć, że zainteresowanie układem limfatycznym w różnych procesach patologicznych, w tym karcynogenezie czy w powstawaniu miażdżycy nie było dotychczas zbyt duże. Mogło to być pochodną braku odpowiednich metod, które pozwalały na wizualizację naczyń limfatycznych. Wyraźny wzrost badań nad rolą układu limfatycznego nastąpił, gdy poznano markery naczyń limfatycznych jak między innymi: LYVE-1, VEGF-C, VEGF-D, VEGFR-3, Prox-1 czy Podoplanina. Dało to możliwości opracowania nowych technik ich obrazowania. Najczęściej wykorzystywanymi markerami śródbłonka naczyń limfatycznych do oceny gęstości naczyń chłonnych i wielkości obszaru chłonnego są LYVE-1 oraz podoplanina, która jest transbłonową glikoproteiną typu mucynowego. Podoplanina jest już uznanym markerem limfangiogenezy i ma istotny udział w progresji i przerzutowaniu nowotworów.

Podoplanina jest przezbłonowym białkiem o ciężarze 38 kDa, które ulega ekspresji w śródbłonku naczyń limfatycznych, a nie jest spotykana w śródbłonku naczyń krwionośnych. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o podwyższonej ekspresji tego białka także w

komórkach dendrytycznych, nowotworach narządów płciowych, w fibroblastach przewlekłego zapalenia opłucnej, międzybłoniaku a także w nowotworach płaskonabłonkowych. Jest jednak bardzo mało doniesień na temat roli podoplaniny w rakach skóry oraz rogowaceniu słonecznym. Dane epidemiologiczne z Polski i z wielu krajów świata są niepokojące. Wiadomo, że najliczniejszą grupą nowotworów złośliwych skóry są obecnie raki skóry w tym przede wszystkim rak podstawnkomórkowy, kolczystokomórkowy oraz czerniak. Pociąga to za sobą znaczny wzrost kosztów opieki zdrowotnej. Do tego mamy w Polsce ciągle zbyt dużą umieralność chorych na czerniaka. Tak więc podjęcie tego tematu przez lek. med. Martę Wojciechowską-Zdrojową należy uznać za oryginalny i ważny praktycznie.

Przedstawiona do oceny praca liczy 171 stron i zawiera wszystkie elementy wymagane w tego typu opracowaniach. Praca ma wysoki poziom tak teoretyczny jak i praktyczny. W obszernym **Wstępie** Autorka omówiła epidemiologię, patogenezę i klinikę rogowacenia słonecznego. W podrozdziale 1.2 poświęconym nowotworom skóry w tabeli 1. podała klasyfikację WHO guzów skóry. Odniosła się także do ryzyka powstawania nowotworów skóry u chorych leczonych fototerapią. Stany przednowotworowe oraz zespoły chorobowe skóry prowadzące do raków skóry zostały tutaj dość szeroko przedstawione. Nie zapomniała też o wpływie nowoczesnych metod leczenia w medycynie np. transplantologii na ryzyko wzrostu liczby nowotworów, w tym także zapadalności na raki skóry. Kolejne podrozdziały **Wstępu** zawierają bardzo ważne i przydatne aktualne dane o raku podstawnkomórkowym oraz raku kolczystokomórkowym. Z zainteresowaniem przeczytałem podrozdział 1.5 w którym Autorka umiejętnie naświetliła problematykę terapii raka podstawnkomórkowego, kolczystokomórkowego oraz rogowacenia słonecznego. Przypomnienie klasyfikacji TNM raków skóry w podrozdziale 1.6 uważam za bardzo celowe. Podrozdział 1.7 zawiera szczegółowe dane o podoplaninie a w kolejnym podrozdziale 1.8 syntetycznie przedstawiono rolę naczyń limfatycznych w patogenezie i progresji choroby nowotworowej. Rozdział wstępny został doskonale zredagowany, zawiera nie tylko najnowsze informacje na temat raków skóry ale także informuje o znaczeniu podoplaniny. Świadczy to znakomitym merytorycznym przygotowaniem Doktorantki. Rozdział ten jest logicznym uzasadnieniem i wprowadzeniem do dalszych części pracy.

Cel pracy dobrze określa powód podjęcia badań. Autorka postawiła sobie za cel zbadanie ekspresji podoplaniny oraz unaczynienia chłonnego w rakach skóry, rogowaceniu słonecznym

oraz w skórze zdrowej. Aby zrealizować ten ogólny i ambitny cel lek. Marta Wojciechowska-Zdrojowy wyznaczyła pięć szczegółowych celów – etapów badań logicznie powiązanych ze sobą. Wśród nich warto wymienić ocenę ekspresji podoplaniny w masie guza i w podścielisku raka kolczystokomórkowego, podstawnokomórkowego oraz w rogowaceniu słonecznym, ocenę gęstości naczyń limfatycznych w masie guza i w podścielisku nowotworowym, porównanie ekspresji podoplaniny w masie guza i w podścielisku, dalej ocenę zależności ekspresji podoplaniny od liczby naczyń chłonnych aż do oceny użyteczności podoplaniny jako markera przydatnego w monitorowaniu badanych raków skóry i rogowacenia słonecznego.

Rozdział **Material i metody** zawiera szczegółowe informacje na temat badanych chorych, metod badania materiału tkankowego w tym badań immunohistochemicznych. Warto podkreślić, że grupa badana była relatywnie liczna bo aż 134 chorych leczonych w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Do grupy kontrolnej włączono 19 osób poddanych zabiegom chirurgii plastycznej. W tabelach nr 6-9 zamieszczono dokładną charakterystykę chorych a w tabelach 10 i 11 przypomniano uznane skale Brodersa i Clarka. Z kolei w tabeli nr 12. zamieszczono skalę oceny reakcji immunohistochemicznej IRS wg Remmele. Uzupełnieniem jej jest tabela nr 13 podająca nasilenie ekspresji podoplaniny.

Zastosowana metodyka badań jest nowoczesna i adekwatna do postawionych celów badań. Autorka posłużyła się uznanymi i wiarygodnymi metodami, które wymagały dokładności i sporej wiedzy. Tak wykonane badania są rękojmią rzetelności otrzymanych wyników. W analizie statystycznej posłużono się typowymi metodami, zwykle stosowanymi do analizy wyników w tego typu badaniach. Wykorzystano tutaj program informatyczny Statistica 7.1.

Rozdział **Wyniki**, w którym omówiono uzyskane wyniki badań własnych w ocenianej pracy doktorskiej, został zilustrowany dobrej jakości rycinami (od nr 1 do 81), fotografiami (od 1 do 11), tabelami (od nr 14 do 89) zawierającymi wyniki przeprowadzonych analiz statystycznych, co bardzo podnosi wiarygodność i wartość pracy. Sugerowałbym zmianę opisu ryciny nr 79 na fotografię nr 12. Taka zmiana byłaby logiczną konsekwencją przyjętego w pracy opisu zamieszczonych fotografii i rycin. Autorka uzyskała wartościowe i ciekawe wyniki. Okazało się, że średnia ekspresja podoplaniny zarówno w podścielisku jak i w masie nowotworu była najwyższa dla raka kolczystokomórkowego. Nie wykazano natomiast różnic średniej gęstości naczyń chłonnych w badanym materiale. Znalezionej dodatniej korelacji

pomiędzy średnią ekspresją podoplaniny a średnią gęstością naczyń chłonnych w masie raka kolczystokomórkowego

Rozdział **5. Omówienie** jest bardzo ciekawie napisany. Autorka wykazała, że potrafi korzystać z piśmiennictwa i krytycznie omawiać wyniki swoich badań. Ustosunkowywanie się do wyników badań własnych jest rzeczowe. Duża dojrzałość i swoboda jej prowadzenia a także odwoływanie się do danych z licznych doniesień świadczy o doskonałej znajomości tej trudnej nie tylko dla dermatologów problematyki.

Rozdział **Wnioski** zawiera cztery wnioski, jakie Kandydatka wyciągnęła z wyników swoich badań. Wnioski te są szczegółowe i sformułowane prawidłowo. Należy podkreślić, że wnioski odpowiadają na zadania sformułowane w rozdziale Cel pracy. Wnioski te są bardzo ważne dla poprawienia diagnostyki badanych nowotworów oraz dla zrozumienia mechanizmów karcynogenezy. Wśród nich godny podkreślenia jest wniosek, że podoplanina może być markerem skórnej kancerogenezy. Przedstawione wnioski są zgodne z obecnie przyjętymi w literaturze poglądami na ten temat.

Piśmiennictwo zostało zebrane na 17 stronach i zawiera 185 pozycji piśmiennictwa specjalistycznego, głównie w języku angielskim, które Autorka wykorzystała w swojej pracy doktorskiej. Piśmiennictwo jest aktualne, zostało starannie i trafnie dobrane. Wartym podkreślenia jest fakt, że cytuje także prace polskich badaczy. Zawiera jedną pozycję dostępną w internecie (strona 169 poz 167). Nie muszę dodawać, że wiele innych publikacji cytowanych w doktoracie jest dostępnych on line.

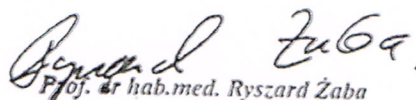
Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt.: **”Ekspresja podoplaniny w rakach skóry oraz w rógowaceniu słonecznym”** Pani **lek. Marty Wojciechowskiej-Zdrojowy** została wykonana rzetelnie i zgodnie ze standardami obowiązującymi we współczesnej nauce. Wyniki badań są oryginalne i wartościowe i będą mogły być wykorzystane przez dermatologów, patologów czy onkologów. Kandydatka wykazała się nie tylko umiejętnością samodzielnego zaplanowania i wykonania badań naukowych ale także zdolnością prowadzenia krytycznej dyskusji naukowej.

Przedstawiona do oceny praca doktorska spełnia wszystkie konieczne przez tego typu opracowaniach wymagania. Dlatego uprzejmie proszę Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o

dopuszczenie lek. Marty Wojciechowskiej-Zdrojowy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Oceniana praca wyróżnia się wysokim poziomem dlatego uprzejmie proszę Panią Dziekan i Wysoką Radę o wyróżnienie.

Prof. dr hab. Ryszard Żaba


Prof. dr hab. med. Ryszard Żaba
specjalista
dermatolog i wenerolog
6628514

Poznań, 27 sierpień 2014 roku