

**RECENZJA**  
**rozprawy doktorskiej**  
**lekarza Marcina Ziętka pt.:**

**Ocena ekspresji oraz wartości prognostycznej białek ALCAM i ADAM-10 w czerniaku skóry**

Choroby onkologiczne to choroby heterogenne, obejmującym spektrum jednostek o różnym rokowaniu i opcjach terapeutycznych w obrębie jednego nowotworu. Na przestrzeni wieków, charakterystyka schorzeń onkologicznych ewoluowała od prostych opisów klinicznych, zawartych w starożytnych papirusach egipskich, aż do skomplikowanych analiz onkobiologii molekularnej w ostatnich latach. Kluczowe w odszyfrowaniu heterogenności nowotworów jest wnikliwe zbadanie tych złożonych mechanizmów. **Dlatego też praca Doktoranta, dotycząca ekspresji biomarkerów ALCAM i ADAM w pierwotnych i przerzutowych ogniskach czerniaka, ich związku z klasycznymi czynnikami kliniczno-histopatologicznymi oraz ich wpływu na przeżycia chorych, doskonale wpisuje się w powyższe nowoczesne tendencje w onkologii.** Przedstawiona mi do recenzji dysertacja posiada tradycyjny układ zawierający na 76 stronach 10 rozdziałów, zakończona jest 5 wnioskami i streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz słownikiem skrótów. Piśmiennictwo obejmujące 107 pozycji, jest właściwie wyselekcjonowane i odpowiednio cytowane. Sześć wielobarwnych mikrofotografii, cztery ryciny oraz siedem tabel jest doskonałej jakości i znakomicie ilustruje wyniki.

**Wstęp** zawarty jest na 27 stronach. Jest napisany przejrzysto, stanowi syntezę poglądów dotyczących czerniaka, rysu historycznego, ewolucji terminologii, epidemiologii, zagadnień kliniczno-histopatologicznych, szlaków sygnalizacyjnych RAS/RAF/MEK/ERK(MAPK), PI3K/PTEN/AKT oraz nowoczesnych strategii terapeutycznych opartych na onkobiologii molekularnej (anty-CTLA-4, inhibitory *BRAF*, inhibitory kinaz MEK). **Ta część pracy świadczy o umiejętności Doktoranta korzystania z piśmiennictwa i wielopłaszczyznowego zrozumienia badanego zagadnienia.**

**Cel i założenia pracy** sprecyzowano jednoznacznie, rzeczowo na 2 stronach maszynopisu. Doktorant postawił sobie za zadanie badawcze:

1. Ocena ekspresji białek ALCAM i ADAM-10 w 104 czerniakach pierwotnych oraz 16 węzłowych ogniskach przerzutowych przy wykorzystaniu metody immunohistochemicznej (IHC)
2. Analizę zależności ekspresji ALCAM i ADAM-10 z parametrami kliniczno-patologicznymi, które są uznanymi czynnikami rokowniczymi w czerniaku skóry (głębokość nacieku wg skali Breslowa i Clarka, stan regionalnych węzłów chłonnych, przerzuty odległe, wskaźnik mitotyczny, owrzodzenie, limfangioinwazja, intensywność nacieku limfocytarnego)
3. Analizę wpływu ekspresji ALCAM i ADAM-10 na przeżycia pacjentów z czerniakiem skóry.

Rozdział dotyczący **materiału i metod** użytych w badaniach obejmuje 11 stron i opisuje szczegółowo badaną grupę 104 chorych na czerniaka, w aspekcie charakterystyki klinicznej, histopatologicznej, molekularnej i biostatystycznej.



Na kolejnych 9 stronach Doktorant relacjonuje **wyniki badań**, posługując się czytelnymi wykresami i tabelami bardzo dobrze ilustrującymi uzyskane dane. Jest to dowód rzetelnej analizy najważniejszych parametrów klinicznych, histopatologicznych i molekularnych.

**Dyskusja** obejmuje 10 stron maszynopisu. Oparta jest o dobrze wyselekcjonowane piśmiennictwo, merytoryczna. Akcentuje własne poglądy Autora w kontekście dyskutowanych wyników innych badaczy.

W oparciu o przeprowadzone badania oraz analizę biostatystyczną, po przedstawieniu wyników, Autor dysertacji sformułował 5 **wniosków będących jednoznaczną odpowiedzią na ustalone cele pracy. Wnioski są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań i ich dogłębnej analizy.** Przedstawione wnioski to:

1. Silna ekspresja ALCAM ( $IRS \geq 8$ ) w komórkach czerniaka w guzie pierwotnym jest związana z niekorzystną prognozą w kontekście zarówno czasu przeżycia całkowitego ( $P=0,049$ ) jak i przeżycia swoistego dla choroby nowotworowej ( $P=0,003$ ). Ponadto wysoki odsetek ALCAM- dodatnich komórek ( $>75\%$ ) jest w badanej grupie chorych wskaźnikiem złej prognozy ( $P=0,015$  dla OS;  $P=0,004$  dla CSOS).
2. Wysoki wskaźnik IRS ALCAM w komórkach nowotworowych pochodzących z guza pierwotnego jest związany z głębszym naciekiem wg Breslowa ( $P=0,008$ ) oraz wyższym stopniem zaawansowania wg Clarka ( $P=0,001$ ). Wzrost odsetka komórek ALCAM- dodatnich ( $P=0,0001$ ) jak i wzrost wskaźnika IRS ( $P=0,016$ ), są związane z wyższym zaawansowaniem guza pierwotnego (pT). Wykazano zależność pomiędzy wzrostem ilości komórek ALCAM dodatnich a obecnością owrzodzenia ( $P=0,035$ ) i wysokim wskaźnikiem mitotycznym ( $P=0,05$ ).
3. Wykazano, że wysoki odsetek ADAM-10- dodatnich komórek jest związany ze spadkiem intensywności limfocytarnego nacieku ( $P=0,037$ ), co może wskazywać na rolę ADAM-10 w regulacji odpowiedzi immunologicznej w przebiegu inicjacji i progresji czerniaka. Zaobserwowano również nieznamienny statystycznie ( $P=0,088$ ) związek pomiędzy wzrostem intensywności immunoekspresji ADAM-10 w komórkach nowotworowych pochodzących z guza pierwotnego a obecnością przerzutów odległych.
4. Analiza ekspresji badanych markerów w węzłowych ogniskach przerzutowych czerniaka wykazała, że: (1) obniżona ekspresja ALCAM ( $IRS \leq 6$ ) jest związana z niekorzystnym rokowaniem ( $P=0,032$ ) i (2) obniżona immunoreaktywność ADAM-10 ma związek z gorszą prognozą, jednak ta ostatnia zależność nie jest znamienna statystycznie ( $P=0,065$ ).
5. Niezależnymi czynnikami złego rokowania w badanej grupie chorych, które wykazywały w analizie wielozmiennej silny, istotny statystycznie wpływ na przeżycie są klasyczne parametry kliniczne: (1) stopień zaawansowania guza pierwotnego (pT;  $P=0,001$ ); (2) obecność przerzutów ( $P=0,001$ ) oraz (3) grubość nacieku wg Breslowa ( $P=0,033$ ). Ponadto analiza wielozmienna wykazała nieznamienny statystycznie ( $P=0,079$ ) wpływ odsetka ALCAM- dodatnich komórek czerniaka pochodzących z guza pierwotnego na przeżycia odległe.

Stwierdzenia te są ważne i powinny znaleźć rozwinięcie w postaci publikacji w periodykach medycznych o zasięgu międzynarodowym, zwłaszcza zawarty w dyskusji postulat, iż **białka ALCAM i ADAM-10 mogą się stać nowymi, potencjalnymi elementami panelu immunohistochemicznego określającego potencjał inwazyjności komórek czerniaka – pomostem pomiędzy klasycznymi czynnikami prognostycznymi.**



Wnikliwa lektura rozprawy pozwoliła wykryć drobne uchybienia, które w żaden jednak sposób nie umniejszają wartości merytorycznej pracy:

1. Rozdział wnioski zawierający 5 wniosków, zatytułowałabym raczej jako „podsumowanie wyników”, natomiast wnioski przeniosłabym z rozdziału streszczenie
2. Anglojęzyczny skrót TILs ( tumor-infiltrating lymphocytes) przetłumaczyłabym jako naciek limfocytarny, zamiast użytego przez Doktoranta „limfocytarny naciek zapalny”

Rozprawa wykazuje, że współczesny chirurg onkolog nie tylko powinien sprawnie posługiwać się technikami chirurgicznymi, ale również rozważać interakcje molekularne, w erze onkologii spersonalizowanej.

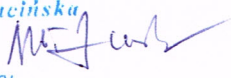
Po dokładnej lekturze dysertacji Pana lek. Marcina Ziętka oceniam ją wysoko. Jest to obszerne opracowanie materiału badawczego przy użyciu nowoczesnych metod, posiadające wymiar praktyczny. Pracę cechuje oryginalność i wieloaspektowość.

Zdaniem recenzenta, oceniana rozprawa lekarza Marcina Ziętka pt. „Ocena ekspresji oraz wartości prognostycznej białek ALCAM i ADAM-10 w czerniaku skóry” spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora przez Ustawę o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym. Dlatego zwracam się z pełnym przekonaniem do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Poddyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie Pana Marcina Ziętka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie uprzejmie wnioskuję o wyróżnienie Autora za wielopłaszczyznowe opracowanie trudnego tematu badawczego.

2 wyrażam nadzieję,

dr hab. med. Agnieszka Kołacińska  
specjalista chirurg  
1955971  
Hon. EBSQBreastSurgery  
Hon. EBSQSurgicalOncology



dr hab. n. med. Agnieszka Kołacińska  
specjalista chirurg  
Hon. European Board of Surgery Qualification in Breast Surgery  
Hon. European Board of Surgery Qualification in Surgical Oncology  
Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Oddział Chirurgii Onkologicznej  
Regionalny Ośrodek Onkologiczny w Łodzi

Łódź, 2 czerwca 2014 r.