

**OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH  
LEKARZA MEDYCyny MAŁGORZATY PIENIAŻEK**

**Ocena ekspresji oraz wartości prognostycznej białek SPARC i N- kadheryny w czerniakach  
skóry**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek.med. Małgorzaty Pieniążek pod tytułem „Ocena ekspresji oraz wartości prognostycznej białek SPARC i N- kadheryny w czerniakach skóry” liczy 61 stron, z których 51 stanowi zasadniczy tekst wraz z wykresami, tabelami i mikrofotografiami, a kolejne to 134 pozycje przeważnie anglojęzycznego piśmiennictwa.

Rozprawa składa się ze wstępu, w którym przedstawiono aktualne dane kliniczne dotyczące czerniaka skóry oraz podstawy terapii tego nowotworu. W kolejnych podrozdziałach autorka zreferowała bardzo szczegółowo aktualną wiedzę dotyczącą molekularnych mechanizmów prowadzących do rozwoju czerniaka skóry oraz przemianę nabłonkowo-mezenchymalną w tych nowotworach. Opis budowy i roli biologicznej białka SPARC i N- kadheryny stanowią kolejne podrozdziały wstępu. Po przedstawieniu celu pracy w rozdziale materiał i metody scharakteryzowano badaną grupę oraz opisano metodykę badań immunohistochemicznych i histopatologicznej oceny reaktywności badanych białek. Przedstawiono metody analizy statystycznej do oceny uzyskanych wyników. W części rozprawy wyniki badań zamieszczono dane dotyczące ekspresji białka SPARC i N- kadheryny w guzach pierwotnych i przerzutowych czerniaka oraz korelacje pomiędzy natężeniem ekspresji a

Euromedic Onkoterapia Sp. z o.o.

ul. Mokotowska 49  
00-542 Warszawa  
affidea.pl

T: +48 22 526 11 00/01  
Fax: +48 22 526 11 99  
E-mail: affidea@affidea.com

KRS: 0000269881  
NIP 107 00 06 830  
REGON 140830813

Kapitał  
zakładowy:  
5.508.500,00 PLN

przeżyciami 5-letnimi. Dyskusja, wnioski i streszczenia oraz cytowane piśmiennictwo były kolejnymi rozdziałami pracy.

Praca naukowa lek.med. Małgorzaty Pieniążek dotyczy oceny nadekspresji białka SPARC i N- kadheryny jako potencjalnych parametrów zmniejszonej agresywności i czynników rokowniczych czerniaków skóry. Do badania włączono 103 chorych z tym nowotworem, którzy byli leczeni w latach 2005-2010. Immunoekspresja badanych białek była oceniana w komórkach nowotworowych z archiwalnych biopłatów. Ocena patomorfologiczna czerniaków została zweryfikowana w stosunku do źródłowej i uzupełniona zgodnie z standardami CAP oraz PPT. Przygotowanie preparatów immunohistochemicznych zostało przeprowadzone zgodnie z procedurą. Immunoreaktywność białek SPARC i N- kadheryny została oceniona zgodnie ze skalą półilościową wg Remmele, która wyodrębnia dwa parametry: intensywność reakcji oraz odsetek dodatnio zabarwionych komórek.

Przeprowadzono analizę statystyczną otrzymanych wyników badań przy użyciu pakietu Statistica for Windows. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń wykazano krótszy czas przeżycia całkowitego w przypadkach gdy stwierdzono zwiększoną ekspresję zarówno SPARC jak i N- kadheryny. Natomiast przy nadekspresji tylko N-kadheryny obserwowano skrócenie czasu przeżycia specyficznego dla choroby nowotworowej. Udowodniono, że immunoekspresja obydwu badanych markerów dodatnio korelowała z cechami klinicznymi i histopatologicznymi guza takimi jak stopień zaawansowania nowotworu, obecność limfangioinwazji, obecność mikrosatelit i owrzodzeń. Ponadto u chorych, u których stwierdzono nadekspresję N- kadheryny częściej występował nawrót choroby, przerzuty w węzłach chłonnych czy rozsiew krwiopochodny. Białko SPARC i N- kadheryna wykazały wpływ na ryzyko zgonu ale nie były wykazane jako niezależne czynniki rokownicze.

Euromedic Onkoterapia Sp. z o.o.

ul. Mokotowska 49  
00-542 Warszawa  
affidea.pl

T: +48 22 526 11 00/01  
Fax: +48 22 526 11 99  
E-mail: affidea@affidea.com

KRS: 0000269881  
NIP 107 00 06 830  
REGON 140830813

Kapitał  
zakładowy:  
5.508.500,00 PLN

Dotychczas ukazało się niewiele prac dotyczących oznaczania białka SPARC i N-kadheryny w nowotworach złośliwych. Tylko kilka anglojęzycznych doniesień przedstawia rolę badań immunohistochemicznych tych markerów w czerniakach.

Ze względu na podjęcie tematyki ekspresji białka SPARC i N-kadheryny w rzadko występującym, a źle rokującym nowotworze jakim jest czerniak skóry uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca ma charakter nowatorski z unikatowym podejściem do tematu.

Dobór badanych markerów, ich wzajemne korelacje i zależność od czynników klinicznych a także ich wartość rokownicza oceniana pod kątem przeżyć całkowitych i specyficznych dla choroby nowotworowej są mocną stroną pracy. Wnikliwa analiza zależności pomiędzy uznanymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaka a natężeniem ekspresji wyrażonej wg Remmele, w której bierze się pod uwagę zarówno odsetek komórek nowotworu wykazujących ekspresję jak i jej nasilenie w poszczególnych komórkach istotnie podnosi wartość merytoryczną pracy.

Doktorantka omówiła wyniki analiz umiejętnie nawiązując do najnowszej literatury przedmiotu. Dyskusja nad rezultatami badań jest wszechstronna, wyważona i krytyczna. Wyniki własne zostały umiejętnie porównane z danymi z piśmiennictwa, co świadczy o dojrzałości naukowo-badawczej, wiedzy i zdolności do logicznego formułowania ocen. Na podstawie ostrożnej oceny wyciągnęła wnioski, które całkowicie spełniają przyjęty cel pracy.

Za oryginalne i nowatorskie uznaję wykazanie, że nadekspresja N- kadheryny w komórkach guzów wiąże się z krótszym o prawie 50% czasem przeżyć całkowitych, a ta zależność została wykazana nawet wówczas, gdy w komórkach nowotworu nie była nasiloną ekspresja tej glikoproteiny.

Praca jest napisana poprawną polszczyzną, zrozumiałą dla czytelnika pomimo trudnej, specjalistycznej tematyki i charakteryzuje się przejrzystym przedstawieniem materiału.

Z obowiązku recenzenta zmuszona jestem zwrócić uwagę na kilka uchybień.

W celach i założeniach pracy doktorantka wyraża sugestię, że wyodrębnienie grupy chorych z potencjalnie bardzo inwazyjnym czerniakiem skóry pozwoliłoby na optymalizację leczenia i mogłoby przyczynić się do powstania narzędzia pomocniczego podczas kwalifikacji do procedury węzła wartowniczego, limfadenektomii czy uzupełniającego leczenia systemowego. Moim zdaniem ten cel powinien być przedstawiony w trybie bardzo przypuszczającym a dążenie do jego osiągnięcia powinno być przyczynkiem do dalszego prowadzenia badań wielośrodkowych na znacznie większej grupie chorych.

Ponadto w cytowanych w rozdziale 1.8.2. publikacjach większość badań była prowadzona na liniach komórkowych, a w tkance nowotworowej tylko w badaniach Giroidiego i wsp [53] oraz Li i wsp [56].

Wartości pracy nie pomniejszają drobne niejednoznaczności (np. Przebieg choroby jest agresywny – od kilku miesięcy do roku – podejrzewam, że doktorantka miała na myśli średni czas przeżycia), uchybienia językowe (na tej samej stronie naprzemiennie są określenia w liczbie pojedynczej i mnogiej: raki /rak piersi), czy błędy literowe (hydroksyapatyty str 9, listki zarodkowej (str 12)).

Całość recenzowanej dysertacji oceniam bardzo wysoko. Pełna realizacja postawionego celu pracy oparta na analizie własnego materiału, zastosowanie właściwego instrumentarium merytorycznego i statystycznego, a także swobodne poruszenia się przez Autorki w temacie badań pozwalają mi z pełnym przekonaniem stwierdzić, że przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska lek. med. Małgorzaty Pieniążek spełnia w całości kryteria wymagane



przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym. Kieruję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Małgorzaty Pieniążek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Stawiam wniosek o wyróżnienie Autora za rzetelne opracowanie nowatorskiego, trudnego tematu badawczego.

*Grzegorz Jankowski*

Euromedic Onkoterapia Sp. z o.o.

ul. Mokotowska 49  
00-542 Warszawa  
affidea.pl

T: +48 22 526 11 00/01  
Fax: +48 22 526 11 99  
E-mail: [affidea@affidea.com](mailto:affidea@affidea.com)

KRS: 0000269881  
NIP 107 00 06 830  
REGON 140830813

Kapitał  
zakładowy:  
5.508.500,00 PLN