

dr hab.med. Wojciech Jurczak  
Katedra Hematologii  
Uniwersytet Jagielloński  
Ul Kopernika 17, 30-501 Kraków

Ocena  
rozprawy doktorskiej lek. Marcina Wolskiego  
pt. „Znaczenie ekspresji LYVE-1 i D2-40 u chorych na raka piersi”

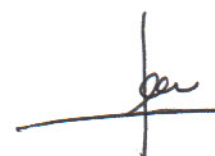
Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani Marcina Wolskiego została napisana po kierunku naukowym Prof.dr hab.n.med. Tomasza Wróbla i dotyczy prognostycznego znaczenia limfangiogenezy u chorych na raka piersi.

Lekarz medycyny Marcin Wolski, absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu, jest obecnie zastępcą ordynatora Oddziału Onkologii Klinicznej w Lubinie, zastępcą kierownika Uzdrawiskowego Oddziału Rehabilitacji Onkologicznej w Kudowie Zdroju oraz konsultantem w Zakładzie Psychologii Stosowanej i Profilaktyki Zdrowotnej we Wrocławiu. Jest autorem pracy o „Paliatywnej chemioterapii z zastosowaniem kapecytabiny i gemcytabiny u chorych na zaawansowanego raka pęcherzyka żółciowego publikowanej w Onkologii w Praktyce Klinicznej. Brał udział w badaniach nad nanocząsteczkami miedzi współpracując z Prof.dr.hab. Maciejem Zablem.

Rozprawa doktorska obejmuje 54 stron, z czego 44 zajmuje tekst, pozostałe to spis referencji, wykaz tabeli i wykresów. Praca składa się z siedmiu rozdziałów: (1) Wstęp (str. 4-27), (2) Założenia i cel pracy (str.28), (3)Materiał i metody (str. 29-31), (4) Wyniki (str. 32-38), (5) Dyskusja (str. 39-41), (6) Wnioski (str. 42) i (7) streszczenie (str.43-44). Wstęp, materiał i metody oraz wyniki są podzielone na podrozdziały, ilustrowane zestawieniami tabelarycznymi i wykresami. Praca rozpoczyna się wstępem, a kończy spisem piśmiennictwa.

Tytuł pracy jest przemyślany i homogenny z jej treścią.

Wstęp jest skonstruowany dobrze i logicznie, równocześnie szeroko traktuje o literaturze tematu. Widać, że Pan Marcin Wolski jest na bieżąco z problematyką podejmowaną w pracy, powołując się w większości na manuskrypty opublikowane w



ostatnim dziesięcioleciu, w tym w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. W czterech podrozdziałach przedstawiono podstawowe dane o raku piersi (jego epidemiologii, podziale histopatologicznym z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej, czynnikach predykcyjnych i przebiegu klinicznym), układzie chłonnym, angiogenezie i limfogenezie. Zagadnienia przedstawiono z należytą starannością i wnikliwością. Szczególnie istotna dla dalszej części dysertacji jest wykazanie podobieństw i różnic pomiędzy angiogenezą a limfangiogenezą, dokładna charakterystyka czynników limfangiogennych VEGF-C, -D i receptora VEGFR-3 oraz limfatycznych markerów naczyń LYVE-1 i D2-40. Oba ostatnie, umożliwiające identyfikację naczyń chłonnych w skrawkach tkanek utrwalonych formaliną, zostały użyte w dalszej części pracy. Część z podrozdziałów, takich jak „limfangiogeneza w nowotworach” powinny z redakcyjnych względów być częścią dyskusji, co poprawiłoby widoczną dyskrepancję (23 strony wstępu versus 3 strony dyskusji).

Założenia i cele pracy są postawione zbyt ambitnie, trudno bowiem oczekiwać by analizując grupę 124 przypadków zdefiniować nowy czynnik ryzyka i dowieść ich znaczenia prognostycznego. Sama analiza danych i korelacja wyników z podtypami histopatologicznymi, wyrażone później we wniosku 1 i 2 są w wystarczające dla dysertacji doktorskiej.

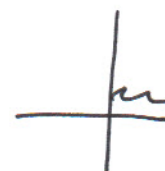
Rozdział Materiał i Metody skonstruowany jest poprawnie, o ile założyć że celowo pomija się część kliniczną wraz z korelacją ocenianych parametrów limfangiogenezy z rokowaniem. Nie ma w nim bowiem charakterystyki badanej grupy, danych demograficznych, informacji o podtypach histopatologicznych i innych czynnikach ryzyka, czy jakichkolwiek informacji o stosowanym leczeniu. Kluczowa dla całej pracy metoda barwień immunohistochemicznych, opisana jest z należytą starannością wraz ze zdefiniowaniem sposobu jej oceny (ilościowej metody wg Weidnera). W materiale i metodach opisano również parametry oceny unaczynienia (średnią liczbę naczyń z 5 pól widzenia i gęstość unaczynienia na 1 mm<sup>2</sup>), których wyników nie przedstawiono w dalszej części. Autor nie opisał również szczegółów zastosowanych metod statystycznych, czy stosowanego poziomu istotności (p), odwołując się jedynie do stosowanego programu (Statistica 5.1).



Rozdział wyniki jest skonstruowany poprawnie, widać, że materiał badawczy, pomimo pewnych uwag zgłoszonych powyżej jest bogaty i dobrze opracowany. Składają się na niego 3 podrozdziały. W pierwszym autor wykazuje większą ekspresję limfatycznych markerów naczyniowych LYVE-1 i D2-40 na obrzeżu guza w porównaniu z wycinkami pobranym z jego wnętrza. To ciekawe i dobrze udokumentowane wyniki. Drugi podrozdział dotyczący korelacji z cechami demograficznymi, wobec braku ich przedstawienia w materiałach i metodach, powinien w zasadzie być w całości pominięty (wykreślony). W trzecim podrozdziale, wykazano większą ekspresję D2-40 i LYVE-1 u chorych z niekorzystnymi podtypami histopatologicznymi: z rakiem rdzeniastym (w porównaniu z przewodowym i zrazikowym), u chorych z rakiem niskozróżnicowanym (w porównaniu z średnio i wysokozróżnicowanym) oraz w przypadkach o rozlanym typie wzrostu (w porównaniu z typem „naciekającym”). Stwierdzono również na większą ekspresję LYVE-1 u chorych z ujemnym statusem hormonalnym i brak różnic w przypadkach z lub bez ekspresji receptorów Her-2/neu. Ta niewątpliwie ważna część pracy byłaby bardziej wiarygodna, w razie uzupełniania danych, choćby o częstości opisywanych podtypów, w analizowanej grupie. W pracy nie przedstawiono żadnych wyników potwierdzających zdanie „nie wykazano istotnej statystycznie zależności ekspresji badanych markerów w zależności od czasu przeżycia chorych” stąd proponowałbym je wykreślić zarówno z celów, wyników jak i wniosków.

Dyskusja wyników jest poprawna. Odniesiono w niej, zgodnie z kanonem pisania prac naukowych, otrzymane w badaniach wyniki do rezultatów studiów prowadzonych przez innych autorów. Pani Marcin Wolski, podobnie jak we Wstępie, prowadzi dyskusję logicznie i w oparciu o literaturę tematu.

Wnioski nie do końca wyczerpująco podsumowują całość pracy – można by je sformułować bardziej szczegółowo. Jak zwrócono uwagę wyżej, głównym mankamentem jest pewna dyskrepancja pomiędzy stawianymi celami, charakterystyką grupy w materiale i metodach, wynikami i wnioskami. Wykreślenie jednak wzmianek o korelacji z przebiegiem klinicznym (wniosek 3), usuwa te niedociągnięcia.



Praca jest napisana starannie i poprawnie. Tekst wygląda schludnie, praca jest profesjonalnie edytowana. Nie ma pomyłek w cytowaniu literatury (to co cytowane w tekście znajduje się w Spisie Literatury na końcu pracy), brak też błędów interpunkcyjnych czy ortograficznych.

Pomimo wielu zastrzeżeń rozprawę doktorską lek Marcina Wolskiego oceniam dość dobrze. Doktorant podjął bardzo nowatorski jak na polskie, a nawet europejskie warunki, temat badawczy. Rekomenduję by wyniki te opublikować, aby stały się dostępne poza wąskim gronem akademickim oceniającym tą dysertację. Materiał jest wartościowy, i nowatorski. Przy opracowywaniu manuskryptu przyszłej publikacji konieczne będą duże zmiany redakcyjne.

Oceniając całościowo uznaję, że rozprawa Lek Marcina Wolskiego zawiera oryginalną analizę ważnego poznawczo oraz bardzo istotnego praktycznie problemu w Polsce. Autor zaproponował samodzielną koncepcję badań i wykazał się umiejętnościami niezbędnymi do przygotowania pracy doktorskiej. Recenzowana rozprawa spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim: została wykonana poprawnie pod względem merytorycznym i metodycznym, zawiera nowe, oryginalne wyniki, dowodzi znajomości literatury tematu jak też umiejętności samodzielnego prowadzenia i interpretacji badań naukowych. W związku z tym wnoszę o dopuszczenie lek Marcina Wolskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków 24 lipiec 2015

  
Dr hab.med. Wojciech Jurczak

Dr hab. med. Wojciech Jurczak  
SPECJALISTA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH  
SPECJALISTA HEMATOLOG  
tel. 602 338290 980625124 8471647

