



Rzeszów, 21.01.2024

Recenzja pracy doktorskiej lek. Katarzyny Nowogrodzkiej
pt. „Ocena ekspresji nestyny w różnych postaciach histologicznych niemelanocytowych
nowotworów skóry”

Raki skóry stanowią nawet 10 procent wszystkich nowotworów złośliwych występujących u ludzi, z czego 70-80 procent stanowią raki podstawnokomórkowe, a ok. 20 procent – raki kolczystokomórkowe. W ostatnich latach, zarówno w Polsce, jak i na świecie, obserwuje się stały, dynamiczny wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe skóry, zarówno czerniaka złośliwego, jak i złośliwe nowotwory niemelanocytowe. Jak wspomniano, w populacji kaukaskiej najczęściej występującym rakiem skóry wciąż pozostaje rak podstawnokomórkowy. Pomimo stosunkowo powolnego wzrostu, nowotwór ten charakteryzuje się znaczną złośliwością miejscową oraz zdolnością do naciekania i destrukcji okolicznych tkanek. Biorąc pod uwagę, że większość przypadków raka podstawnokomórkowego dotyczy skóry twarzy, leczenie chirurgiczne tych nowotworów, zwłaszcza w stadium większego zaawansowania, jest trudne w sytuacji, kiedy chirurg z jednej strony musi zapewnić radykalną resekcję z granicami tkanek zdrowych, a z drugiej zadbać o to, aby trwale nie oszpecić pacjenta. W przypadku raka kolczystokomórkowego wzrost zmiany również może trwać latami, niemniej ten typ nowotworu zdecydowanie częściej daje przerzuty do innych narządów.

Na rozwój złośliwych nowotworów skóry wpływa wiele czynników, niemniej najistotniejszym jest ekspozycja na działanie promieniowania ultrafioletowego, zarówno w formie krótkich, przerywanych intensywnych ekspozycji prowadzących do poparzeń słonecznych, jak i kumulacyjna dawka promieniowania, jakie dana osoba otrzymuje w ciągu swojego życia. Z tego powodu tak istotne jest zwiększenie świadomości społeczeństwa na temat zagrożeń związanych z ekspozycją skóry na promieniowanie słoneczne oraz skutecznych metod fotoprotekcji

Również rogowacenie słoneczne, które stanowi stan przednowotworowy i jest jedną z najczęstszych chorób dermatologicznych, jest spowodowane nadmierną i przewlekłą ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. Jako stan przednowotworowy, rogowacenie



słoneczne może ulegać transformacji w inwazyjną postać raka kolczystokomórkowego i z tego powodu część badaczy preferuje stosowanie określenia rogowacenia przedrakowego, aby podkreślić wagę schorzenia, często bagatelizowanego przez osoby odpowiedzialne za zdrowie publiczne.

Mając na względzie istotę problemu, jakim są obecnie raki skóry i stany je poprzedzające, uważam, że podjęte przez Doktorantkę badania nad ekspresją nestyny są ciekawe i wpisują się w aktualne treści badawcze w kraju i na świecie. Lepsze poznanie patogenezы tej grupy nowotworów oraz poszukiwanie nowych markerów prognostycznych jest niezmiernie istotne, gdyż daje nadzieję na opracowanie w przyszłości nowych metod terapeutycznych oraz lepszą stratyfikację chorych, co niewątpliwie przyczyni się optymalizacji terapii i korzystnych odległych wyników leczenia. Uważam jednak, że tytuł rozprawy doktorskiej nie jest do końca precyzyjny, gdyż autorka nie precyzuje w nim, że ekspresję nestyny badała jedynie w niemelanocytowych nowotworach złośliwych skóry i stanach przedrakowych, jakim jest rogowacenie słoneczne, natomiast nie objęła swoimi badaniami np. całego spektrum nowotworów łagodnych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań, liczy 148 stron i składa się z Wstępu, Założeń i celów pracy, opisu Materiału i zastosowanych metod badawczych, Wyników, ich Omówienia, Wniosków, Streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spisu piśmiennictwa. Tekst podzielony jest na podrozdziały, które porządkują tekst i ułatwiają czytelnikowi zapoznanie się z poszczególnymi fragmentami rozprawy doktorskiej. Całość rozprawy uzupełniona jest 83 barwnymi rycinami oraz 54 zestawieniami tabelarycznymi, które stanowią cenne wsparcie dla omawianych zagadnień, opisu metod badawczych oraz prezentowanych wyników. W otrzymanym do recenzji egzemplarzu rozprawy doktorskiej brak ponumerowanych stron utrudnia jednak czytelnikowi korzystanie z zamieszczonego na początku pracy spisu treści.

We wstępie lek. Katarzyna Nowogrodzka szczegółowo omawia czynniki ryzyka rozwoju niemelanocytowych nowotworów skóry oraz opisuje obraz kliniczny i histologiczny rogowacenia słonecznego, raka podstawnokomórkowego i raka kolczystokomórkowego. Zapoznaje także czytelnika z aktualną klasyfikacją zaawansowania klinicznego raków skóry i współczesnych metod leczenia tej grupy nowotworów. W dalszej części wprowadzenia Doktorantka przedstawia znaczenie nestyny jako markera nowotworowych komórek macierzystych biorącego udział w angiogenezie oraz opisuje rolę tego białka w skórze. Należy

podkreślić, że wstęp jest oryginalnym podsumowaniem aktualnego stanu wiedzy i umożliwia czytelnikowi zrozumienie istoty i znaczenia tematyki podjętych przez Doktorantkę badań.

W oparciu o dokonany przegląd piśmiennictwa Autorka formułuje sześć celów badawczych, które obrazują kierunek badań, w oparciu o który przygotowano rozprawę doktorską. Celami pracy doktorskiej było:

1. Ocena ekspresji nestyny w komórkach nowotworowych raka kolczystokomórkowego, podstawnokomórkowego oraz w rogowaceniu słonecznym
2. Ocena gęstości naczyń krwionośnych wykazujących ekspresję nestyny w podścielisku nowotworowym raka kolczystokomórkowego, podstawnokomórkowego oraz w rogowaceniu słonecznym
3. Ocena gęstości naczyń krwionośnych wykazujących ekspresję CD31 w podścielisku nowotworowym raka kolczystokomórkowego, podstawnokomórkowego oraz w rogowaceniu słonecznym
4. Ocena gęstości naczyń krwionośnych wykazujących ekspresję CD34 w podścielisku nowotworowym raka kolczystokomórkowego, podstawnokomórkowego oraz w rogowaceniu słonecznym
5. Ocena nasilenia ekspresji antygenu Ki67 w komórkach raka kolczystokomórkowego, podstawnokomórkowego oraz w rogowaceniu słonecznym
6. Ocena korelacji między ekspresją nestyny, CD31, CD34 i antygenu Ki67 w rogowaceniu słonecznym, raku podstawnokomórkowym oraz raku kolczystokomórkowym.

Sformułowane cele pracy badawczej są zasadne i generalnie zostały trafnie ujęte, są możliwe do zrealizowania i świadczą o umiejętności planowania badań naukowych przez Doktorantkę. Niemniej jednak uważam, że cele od 3 do 5 nie do końca wiążą się z tytułem rozprawy doktorskiej. Znaczenie tych celów w obecnym ujęciu tłumaczy dopiero cel nr 6, jednak jeśli cele 3 do 5 były istotnym elementem pracy doktorskiej, to należałoby o tych markerach wspomnieć w tytule rozprawy doktorskiej. Jeśli natomiast cele 3 do 5 służyły jedynie zrealizowaniu celu nr 6, to w zasadzie mogłyby zostać w tym miejscu pominięte.

W kolejnym rozdziale rozprawy doktorskiej Doktorantka zapoznaje czytelnika z charakterystyką ocenianej populacji chorych oraz zastosowanymi metodami badawczymi. Do badania włączono łącznie 118 pacjentów, w tym 32 osoby z rozpoznaniem raka



kolczystokomórkowego, 47 osób z rakiem podstawnocomórkowym oraz 39 osób z rogowaceniem słonecznym. Ekspresję analizowanych markerów zbadano w archiwalnych bloczkach parafinowych stosując komercyjnie dostępne przeciwciała monoklonalne, a uzyskane preparaty oceniono metodą półilościową oceniając liczbę komórek/gęstość naczyń immunopozytywnych i intensywność reakcji immunohistochemicznej. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą ogólnie przyjętych metod statystycznych. Realizowany projekt uzyskał zgodę stosownej komisji bioetycznej. Dobór metod oceny ekspresji poszczególnych biomarkerów jest właściwy i zgodny z obecnie obowiązującymi zasadami oraz umożliwia zrealizowanie założonych celów badawczych.

W wyniku przeprowadzonego badania Doktorantka wykazała ekspresję nestyny w komórkach 11% przypadków raka podstawnocomórkowego oraz 44% raka kolczystokomórkowego, nie odnotowano jej jednak w analizowanych przypadkach rogowacenia słonecznego. Ponadto ekspresja nestyny była istotnie wyższa w śródbłonku naczyń raka podstawnocomórkowego i raka kolczystokomórkowego w porównaniu do rogowacenia słonecznego oraz istotnie kolerowała z ekspresją innych markerów nowotworzenia naczyń, tzn. antygenów CD31 i CD34. Na uwagę i pochwałę zasługują dobrej jakości zdjęcia preparatów histologicznych dokumentujących prawdziwość uzyskanych wyników badań.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki zostały porównane z wynikami prac innych badaczy. Podobnie jak we wprowadzeniu, również w dyskusji Doktorantka wykazała się dobrą znajomością analizowanego zagadnienia, biegłością w wyszukiwaniu adekwatnych dla danej tematyki opracowań naukowych oraz umiejętnością krytycznego porównania własnych wyników z wynikami innych autorów. Na zakończenie dyskusji Autorka przedstawiła osiem wniosków, w większości wynikających z przeprowadzonych badań i analiz. Generalnie sformułowane wnioski znajdują pokrycie w uzyskanych wynikach badań, chociaż w pierwszym wniosku Autorka nieco „na wyrost” twierdzi, że obecność ekspresji nestyny wskazuje na bardziej złośliwy charakter zmian nowotworowych w porównaniu z rogowaceniem słonecznym. W mojej ocenie projekt badania i przeprowadzone analizy nie dają podstaw do takiego stwierdzenia, gdyż Autorka nie oceniała stopni złośliwości, ryzyka progresji lub wznowy czy też czasu przeżycia chorych na dany nowotwór w odniesieniu do ekspresji nestyny. Ponadto w trakcie przygotowania pracy do druku sugerowałbym, aby w razie




formułowania wniosków zachować kolejność, w jakiej Doktorantka formułowała cele badawcze.

Spis piśmiennictwa obejmuje 166 aktualnych i właściwie dobranych pozycji opublikowanych w wiodących periodykach o zasięgu międzynarodowym. Cytowanie poszczególnych pozycji piśmiennictwa jest prawidłowe, a sam spis przygotowany zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami dla tego typu rozpraw naukowych.

Podsumowując, oceniam rozprawę doktorską lek. Katarzyny Nowogrodzkiej pozytywnie, a ewentualne drobne uwagi krytyczne nie umniejszają wagi uzyskanych wyników badań. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i prawidłowo przeprowadzić badanie naukowe, prawidłowo wyciągnąć wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr. 65, poz. 595), jak również Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30.01.2018 w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Nowogrodzkiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku i poważania,


Prof. dr hab. n. med. Adam Reich
specjalista dermatolog-wenerolog
tel. 605 076 722 1414536



Final Report: Project [Illegible]

[Illegible text]

[Illegible text]

[Illegible text]

[Illegible text]

[Illegible text]

[Illegible text]

[Illegible text]

[Illegible signature]