

Prof. dr hab. n. med. Janusz Piekarski
Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
Ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź

**Ocena rozprawy doktorskiej
lek. Anety Borkowskiej pt.:**

„Charakterystyka immunohistochemiczna i analiza molekularna wybranych genów czerniaków zlokalizowanych w obrębie rąk i stóp u chorych leczonych w Centrum Onkologii - Instytucie”

Przedstawiona mi zgodnie z uchwałą Rady Instytutu, Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie praca lek. Anety Borkowskiej pt. „Charakterystyka immunohistochemiczna i analiza molekularna wybranych genów czerniaków zlokalizowanych w obrębie rąk i stóp u chorych leczonych w Centrum Onkologii - Instytucie” celem oceny jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, ma formę monotematycznego cyklu publikacji. W skład cyklu wchodzi trzy tematycznie powiązane artykuły. Każdy z tych artykułów został opublikowany w czasopiśmie posiadającym wskaźnik wpływu (IF). W każdej z tych publikacji doktorantka jest pierwszym autorem. W dwóch z nich jest również autorem korespondencyjnym. Artykuły zostały opublikowane w latach 2020-2021. Pierwszy artykuł pt. „Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Primary Acral Melanomas in Caucasians” oraz trzeci pt. „Clinical Significance of Tumor Microenvironment in Acral Melanoma: a Large Single-Institution Study of Caucasians”, zostały opublikowane w *Journal of Clinical Medicine*. Drugi, pt. “Mutation profile of primary subungual melanomas in Caucasians”, ukazał się w *Oncotarget*. Łączny impact factor cyklu prac wyniósł 6,606. Łączna punktacja MNiSW wyniosła 380. Należy podkreślić że Doktorantka wygłosiła również referat na EORTC Melanoma Group Meeting, w którym przedstawiła wyniki swoich badań.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa dotyczy czerniaków umiejscowionych w obrębie rąk i stóp, w tym czerniaków podpaźnokciowych. Są to nowotwory rzadkie,

ale cechujące się gorszym rokowaniem niż czerniaki innych umiejscowień. Prawdopodobnie jest to spowodowane późnym rozpoznaniem oraz odmiennymi cechami mikrośrodowiska w którym nowotwory te się rozwijają. Celem, którego podjęła się doktorantka, była analiza czynników klinicznych i histopatologicznych oraz analiza ich wpływu na rokowanie, charakterystyka mikrośrodowiska pierwotnych czerniaków rąk i stóp oraz analiza molekularna czerniaków zlokalizowanych pod paznokciowo u chorych leczonych w NIO im. M. Skłodowskiej-Curie w latach 1997-2014. Podjęcie badań Doktorantka uzasadniła brakiem wiarygodnych danych w tej grupie chorych u osób rasy kaukaskiej.

W **pierwszym artykule** wchodzącym w skład cyklu, Doktorantka dokonała analizy cech klinicznych i histopatologicznych, wyników leczenia oraz czynników prognostycznych, czerniaków rąk i stóp rozpoznanych u 247 chorych spośród 2537 leczonych z powodu czerniaka skóry w tym czasie w Instytucie. Doktorantka potwierdziła, że pacjenci z rozpoznaniem czerniaków rąk i stóp wykazują gorsze przeżycia całkowite niż pozostała populacja chorych na czerniaka. Autorka wykazała, że niezależnymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi są płeć męska oraz dodatni status węzła chłonnego wartowniczego.

Celem **drugiego badania** wchodzącego w skład ocenianego cyklu było określenie profilu mutacji genetycznych w pierwotnych czerniakach pod paznokciowych. Do badań wybrano panel oceniający identyfikację 50 genów, typowo wykorzystywanych do badań nad nowotworami złośliwymi. Badanie przeprowadzono w grupie 31 chorych. Doktorantka wykazała stosunkowo wysoką częstość mutacji *KIT* i *NRAS* wśród czerniaków pod paznokciowych oraz niską częstość mutacji *BRAF*, w porównaniu do czerniaków występujących w innych okolicach anatomicznych. Autorka wskazała nieopisane wcześniej w literaturze dotyczącej tej grupy czerniaków mutacje genów *KRAS*, *CTNNB1*, *TP53*, *ERBB2* i *SMAD4*.

W **trzecim badaniu** Doktorantka podjęła się analizy mikrośrodowiska guza i jego wpływu na rokowanie chorych z rozpoznaniem pierwotnego czerniaka okolicy rąk i stóp. Łącznie analizie poddała czerniaki pochodzące od 70 chorych. Przeprowadziła badania immunohistochemiczne w tym analizę ilościową obecności limfocytów naciekających guz (TILs). Doktorantka wykazała, że wysoka zawartość TILs,

niezależnie od immunofenotypu, wiązała się z lepszym przeżyciem. Wykazała również że TILs są istotnymi biomarkerami statusu węzła chłonnego wartowniczego.

Wstępy artykułów są napisane ciekawie i przejrzysto. **Cele prac** są sformułowane jasno. Opis **Materiału oraz Metodyki** przeprowadzonych badań jest logiczny i czytelny. **Wyniki** zostały przedstawione bardzo czytelnie i precyzyjnie. **Dyskusje** są napisane nowocześnie i dojrzałe. Świadczą o doskonałej znajomości tematyki przez Doktorantkę. **Wnioski**, wynikają z przeprowadzonych badań. Są czytelne i odpowiadają celom postawionym w pracach. **Piśmiennictwo** jest prawidłowo dobrane.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska pt.: „Charakterystyka immunohistochemiczna i analiza molekularna wybranych genów czerniaków zlokalizowanych w obrębie rąk i stóp u chorych leczonych w Centrum Onkologii - Instytucie” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Instytutu, Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Anety Borkowskiej do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny, oraz unikatowość przedstawianego w rozprawie materiału, wnioskuję o jej **wyróżnienie**.

Prof. dr hab. n. med.
Janusz Piekarski
specjalista chirurgii onkologicznej



Łódź 19.07.2021

Prof. dr hab. n. med. Janusz Piekarski