

Szczecin, 22.08.2023

Dr hab. n. med. Katarzyna Karpińska-Łukaszewicz

Pomorski Uniwersytet Medyczny

Wydział Medycyny i Stomatologii

Katedra i Zakład Patomorfologii PUM

71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1

Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Zależność występowania i statusu niestabilności mikrosatelitarnej od stopnia ekspresji receptora AMH (hormonu anty- Müllerskiego) Typu II w raku trzonu macicy u kobiet”, wykonanej przez lekarz Martę Szadurską-Noga, przygotowanej pod opieką promotora dr hab. n. med. Konrada Ptaszyńskiego-profesora Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Przedstawiona do oceny praca doktorska pod tytułem „Zależność występowania i statusu niestabilności mikrosatelitarnej od stopnia ekspresji receptora AMH (hormonu anty- Müllerowskiego) Typu II w raku trzonu macicy u kobiet” ma układ typowy, zgodny z regułami pisania rozpraw doktorskich. Obecny jest przejrzysty spis treści, informujący o elementach pracy: słowo wstępne dotyczące głównego zagadnienia pracy-raka trzonu macicy, jasno sformułowany cel, opis materiału i metod badawczych, wyniki, dyskusja i wnioski. Praca zawiera również podziękowania, spis treści, indeks skrótów stosowanych w pracy, spis tabel i rycin, bibliografia oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Rozwój płodowy żeńskiego układu rozrodczego jest procesem złożonym i wieloetapowym, co znajduje odzwierciedlenie w zróżnicowaniu histologicznym nowotworów złośliwych tego układu. Ponad to cykl menstruacyjny, jest wynikiem działalności hormonów, które oprócz pozytywnej roli fizjologicznej niosą ze sobą potencjał karcinogeny. Zagadnienia związane z wpływem hormonów płciowych w okresie rozwoju płodowego i na różnych etapach rozwoju oraz w procesie karcinogenezy stanowią szeroki temat dla badaczy. Rak trzonu macicy jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym żeńskiego układu rozrodczego. Zgodnie z podziałem zaproponowanym przez Bokhmana wyróżnia się dwa typy patogenetyczne tego nowotworu. Typ I rak endometrioidny G1 i G2, związane z hiperestrogenizmem i o przebiegu indolentnym oraz typ II guzy nieendometrioidne, przede wszystkim rak jasnokomórkowy i surowiczy, niezwiązane z ekspozycją na estrogeny, o przebiegu agresywnym. Oprócz profilu hormonalnego raka endometrium, w 2013 roku opracowano charakterystykę genomową opartą na badaniu, polimeraz, niestabilności mikrosatelitarnej oraz statusu genu TP53.

W przedstawionej rozprawie Doktorantka opisuje rolę i znaczeni AMH w rozwoju układu płciowego oraz jego powiązania z różnymi szlakami molekularnymi w tym również, z systemem naprawy błędnie sparowanych zasad. Oceniając ekspresję białek: AMH i AMHR-II w raku endometrium i jej związek ze statusem sytemu MMR szukała odpowiedzi na pytania: czy MMRd przyczynia się do powstania raków endometrium z ekspresją AMHRII. Badania tych parametrów mają cenny aspekt praktyczny na etapie diagnostyki pacjentek z rakiem endometrium i mogą znaleźć zastosowanie w doborze właściwej terapii i leczeniu celowanym przeciwciałami przeciwko AMHRII.

Pracę rozpoczynają rozdziały wstępne stanowiące teoretyczne podłoże dla badań przeprowadzonych w pracy. Autorka nie zatytułowała rozdziału nr 1 wstęp, ale rak trzonu macicy. Następne rozdziały posiadają tradycyjne nazwy: cel badania, materiał i metody itd. Tak więc moim zdaniem użycie nazwy wstęp jak najbardziej mieściłoby się w konwencji pisania pracy wg. znanego wszystkim planu. Rozdziały wstępne zawierają wiadomości na temat budowy histologicznej trzonu macicy, zmian w endometrium w czasie cyklu menstruacyjnego i współcześnie stosowanych klasyfikacji raka trzonu macicy. Następnie autorka zapoznaje nas z głównym bohaterem pracy doktorskiej: hormonem anty- Müllerowskim i jego receptorami opisując ich strukturę, szlaki sygnalizacyjne oraz rolę w jaką pełnią te cząsteczki w procesach fizjologicznych i przytacza przykłady ich wykorzystania w terapii nowotworów. Doktorantka dużo miejsca poświęciła również na opis procesu naprawy błędnie sparowanych zasad, gdyż parametr ten bada w swojej pracy. Należy zwrócić uwagę na piękne, oryginalne i jakże czytelne ryciny. Cały wstęp napisany jest klarownie i konkretnie, stanowi wyczerpujące wprowadzenie do dalszych części pracy doktorskiej.

Autorka wymienia dwa cele główne i trzy cele poboczne badania i opisała metodykę stosowaną przy realizacji tych celów. Grupa badana była bardzo reprezentatywna i obejmowała 230 pacjentek. Doktorantka podaje, że materiał do badań uzyskano z guzów operowanych w latach 2006-2010, a następnie w rozdziale preparatyka tkankowa szczegółowo opisuje jak opracowywano materiał pooperacyjny. Wynika z tego, że materiał ten opracowywano co najmniej 13 lat temu, a praca doktorantki zaczynała się przecież od zebrania bloków parafinowych, dlatego uważam że te pół strony opisu losów materiału pooperacyjnego jest zbędne. Wykorzystano technikę mikromacierzy tkankowych do sporządzenia preparatów, w których wykonano barwienia immunohistochemiczne oceniając ekspresję AMHRII i MLH1, MSH2, MSH6 oraz PMS2. Ponad to w przypadku 1-2 ujemnych odczynów w oznaczeniu białek MMR badano ten przypadek dodatkowo testem molekularnym RT-PCR. Metodykę i sposoby wykonania barwień immunohistochemicznych opisano bardzo dokładnie i zilustrowano ich przykłady w rozdziale wyniki czytelnymi rycinami.

Dobór metod statystycznych jest właściwy.

Doktorantka w tekście rozdziału wyniki zawarła charakterystykę histopatologiczną badanych przypadków i dopiero w tabeli 6. zwizualizowała

liczbę przypadków w każdym z typów histopatologicznych raka trzonu macicy. Jako patomorfologa ciekawią mnie zawsze powiązania typu histopatologicznego guza z parametrami klinicznymi, ale taka analiza wymagałaby, jeszcze szerszego potraktowania tematu i wykraczałaby poza wyznaczone cele. Doktorantka koreluje parametry kliniczne zgodnie z założeniami pracy ze statusem AMHRII i MMR, zawierając wyniki w przejrzystych tabelach. Ciekawym projektem na przyszłość, dysponując taką liczną grupą badaną mogłaby być analiza ekspresji białka TP53 w odniesieniu do ekspresji AMHRII i statusu MMR. Pozostawiam tę propozycję pod rozważenie doktorantki, może jako publikacja, gdyż białko to jest przecież oceniane w algorytmie diagnostycznym, histopatologiczno- molekularnym dla raka endometrium. Diagnostyka nowotworów zmierza szybko w kierunku stworzenia bardzo indywidualnych, spersonalizowanych terapii i badania przeprowadzone w tej pracy jak najbardziej mieszczą się w tym nowoczesnym trendzie.

Dyskusja została napisana logicznie i zwięźle. Autorka przytacza w niej w kontekście wyników własnych, badania innych autorów, którzy zajmowali się podobnymi zagadnieniami.

Bibliografia jest bardzo bogata, zawiera 202 pozycje piśmiennictwa, głównie z ostatnich pięciu lat, gdyż temat pracy dotyczy najnowszych zagadnień w onkologii.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Marty Szadurskiej- Noga spełnia warunki określone w przepisach o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne wniosek o dopuszczenie lekarz Martę Szadurską- Noga do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi swoistą pozycję edukacyjną uwzględniając szczególnie aspekt kliniczny i zwracam się do Wysokiej Rady o wyróżnienie pracy.

Dr hab. n. med. Katarzyna Karpińska- Łukaszewicz

