dr hab. n med. Łukasz Szylberg, prof. UMK
Katedra Położnictwa, Chorób Kobiecych
i Ginekologii Onkologicznej,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Bydgoszcz, 08.08.2023

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

lek. Marta Szadurska-Noga

Zależność statusu niestabilności mikrosatelitarnej od ekspresji receptora typu II dla hormonu anty-Müllerowskiego w raku endometrium.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Konrad Ptaszyński, prof. UWM

W przedstawionej do recenzji rozprawie doktorskiej przedmiotem badań była ocena związku między niestabilnością mikrosatelitarną a ekspresją receptora AMHR-II w raku endometrium. Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest aktualna, a ocena właściwości nowo zidentyfikowanych grup molekularnych raka endometrium według najnowszej klasyfikacji WHO bardzo praktyczna.

Rak trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem złośliwym żeńskiego układu rozrodczego. Najnowsze klasyfikacje wyodrębniły cztery różniące się prognostycznie grupy molekularne raka endometrium. Grupa 1 z mutacjami w genie POLE charakteryzująca się dobrym rokowaniem, grupa 2 z deficytem systemu naprawy błędnie sparowanych zasad (MMRd) z rokowaniem pośrednim, grupa 3 wykazująca alteracje molekularne z małą ilością kopii również związana z pośrednim rokowaniem oraz grupa 4 guzów z mutacją w genie *TP53* charakteryzująca się złym rokowaniem. Nowo zidentyfikowane grupy raka zapoczątkowały liczne badania dotyczące patogenezy, rokowania a także nowych możliwości terapeutycznych. W obrębie tego zagadnienia Autorka podjęła temat potencjalnego wpływu na nowotworze w obrębie grupy 2, hormonu anty-Müllerowskiego (AMH) oraz jego receptora typu II (AMHR-II). Podjęte przez Autorkę badania są bardzo aktualne i znaczące dla poszerzenia wiedzy w zakresie onkologii oraz wykorzystania opisanych wyników jako potencjalnego celu terapeutycznego lub markera diagnostycznego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla rozpraw naukowych, obejmuje 79 ponumerowanych stron w formie druku komputerowego, zawiera 15 rycin oraz 15 tabel, które bardzo ułatwiają zrozumienie omawianych zagadnień. Zasadnicze części pracy uzupełniają wykaz skrótów oraz spis rycin i tabel.

W obszernym i ciekawie napisanym Wstępie rozprawy, Doktorantka omawia budowę macicy, fizjologię endometrium, epidemiologię, etiologię oraz podziały raka trzonu macicy, a także znaczenie i rolę hormonu anty-Mullerowskiego i jego receptora oraz dokładny proces wykrywania i naprawy

błędnie sparowanych zasad w tym powstawania niestabilności mikrosatelitarnych. Należy podkreślić, że informacje zawarte we wstępie w sposób wyczerpujący wprowadzają czytającego w zagadnienie.

Założenia i cel pracy zostały sformułowane zwięźle i całościowo ujmują problem, któremu poświęcona jest rozprawa. Za główne cele pracy Autorka wskazała ocenę wzajemnej korelacji pomiędzy poziomem ekspresji AMH i AMHRII a statusem deficytu naprawy błędnie sparowanych zasad (MMRd) w raku, a także ocenę wpływu wybranych parametrów takich jak typ raka, stopień zaawansowania czy wiek pacjentki na opisaną wyżej korelację. Postawione przez Autorkę cele badań należy uznać zarówno za w pełni uzasadnione, jak i posiadające aspekt praktyczny.

Badanie przeprowadzono w oparciu o archiwalny materiał Zakładu Patomorfologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie stanowiący bloki parafinowe zawierające wycinki tkankowe raka endometrium, pochodzące od 218 pacjentek. Dane demograficzne i kliniczne pacjentek zostały zebrane z dokumentacji medycznej. W grupie badanej uzyskano informacje dotyczące typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania nowotworu, a także danych takich jak liczba porodów, poronień, BMI oraz innych dostępnych danych klinicznych. Na przygotowanym materiale tkankowym wykonano barwienia immunohistochemiczne na AMH, AMHR-II, PMS2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 oraz testy diagnostyczne metodą RT-PCR (Idylla MSI Test) w celu oceny statusu MMRd. Zastosowany warsztat laboratoryjny jest nowoczesny, a metody badawcze zostały dobrane prawidłowo. Jedyną uwagą jest brak opisu metodyki barwienia AMH w rozdziale „Barwienia immunohistochemiczne". Pozostałe opisy barwień są precyzyjnie opracowane.

Wyniki swoich badań Autorka zilustrowała licznymi rycinami oraz tabelami. Uzyskane wnioski mają oparcie w zaprezentowanych wynikach badań. Za szczególnie interesujący uważam wątek badań porównujący ocenę statusu MMRd metodą immunohistochemiczną, a RT-PCR. Uzyskane wyniki sugerują, że badania immunohistochemiczne w kontekście MMRd w przypadku raka endometrium są dużo bardziej czułe. Wynik ten w aspekcie praktycznym ma bardzo istotne znaczenie. Podczas analizy wyników poziomów ekspresji AMH i AMHR-II, wydaję się, że wartościowym badaniem byłoby porównanie wartości ekspresji tych białek w raku z prawidłowym endometrium jako grupa kontrolna. Przeprowadzenie takiej analizy obok typów histologicznych raka pozwoliłoby ocenić czy poziom AMH jest rzeczywiście inny niż w prawidłowym endometrium oraz czy ma wpływ na nowotworzenie. Ponadto w przedstawionych wynikach lub opisu grupy badanej brakuje statystyki opisowej dotyczącej wieku pacjentek, która została uwzględniona w analizie statystycznej.

Opracowana Dyskusja jest zwięzła oraz bardzo merytoryczna. Autorka konfrontuje wyniki badań własnych z wynikami innych autorów. Na zakończenie pracy Doktorantka formułuje 5 wniosków wynikających z analizy uzyskanych danych. Uzyskane wnioski z przeprowadzonego badania w precyzyjny sposób odpowiadają postawionym celom pracy. Rozprawę uzupełnia Piśmiennictwo obejmujące 202 starannie dobranych pozycji uwzględniające polskie i zagraniczne doniesienia.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została precyzyjnie zaplanowana i wykonana przy użyciu odpowiednich narzędzi badawczych.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska pt.: „Zależność statusu niestabilności mikrosatelitarnej od ekspresji receptora typu II dla hormonu anty-Müllerowskiego w raku endometrium." jest pełnowartościową pracą, ma oryginalny charakter i świadczy o umiejętności prowadzenia badań naukowych. W mojej ocenie, recenzowana rozprawa spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom na stopień doktora i wnioskuję do Wysokiej Rady Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o przeprowadzenie dalszych etapów postępowania w sprawie nadania lek. Marcie Szadurskiej-Noga stopnia doktora nauk medycznych.

Dr hab. n med. Łukasz Szylberg, prof. UMK

