

Katowice, dnia 21.07.2022r.

**Prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko**  
**Kierownik Katedry i Oddziału Klinicznego Ginekologii,**  
**Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej**  
**Wydziału Nauk o Zdrowiu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach**  
e-mail: [rstojko@sum.edu.pl](mailto:rstojko@sum.edu.pl)  
tel. 32-461-63-70

## **Recenzja**

**rozprawy doktorskiej lek. Anny Nowak-Glück na temat:**

**„ Identyfikacja panelu miRNA w endometriozie i raku jajnika celem poznania etiopatogenezy raków jajnika związanych z endometriozą (EAOC) ”.**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana w formie wydruku obejmującego 133 strony w układzie typowym dla tego rodzaju prac, zawiera wykaz użytych w pracy skrótów, spis tabel i rycin, wstęp, założenia i cel pracy, opis materiału badawczego i zastosowanej metodologii badań, opis wyników badań, dyskusję, podsumowanie, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo. Całość pracy jest poprawna w zakresie formalno-językowym, stylistycznym i interpunkcyjnym.

Wybór tematu jest trafny i oryginalny, dotyczy oceny różnic w ekspresji niektórych rodzajów mikroRNA u pacjentek z endometriozą i rakiem jajnika, w stosunku do kobiet zdrowych.

Jak we wstępie zauważa sama Autorka, endometrioza jest jednym z najczęściej występujących przewlekłych schorzeń ginekologicznych, dotyka aż 6-10% populacji kobiet w wieku rozrodczym. Implikacją tego zaburzenia może być m.in. niepłodność. W grupie kobiet niemogących zajść w ciążę, endometriozę rozpoznaje się nawet w 50%. Innym objawem częstym dla endometriozy są dolegliwości bólowe, najczęściej nasilające się przed

miesiączką, w okresie owulacyjnym oraz podczas współżycia. Niespecyficzne objawy i wynikające z tego trudności w postawieniu prawidłowej diagnozy często opóźniają rozpoczęcie właściwego leczenia, co bezpośrednio przekłada się na jego wyniki.

Istnieje wiele teorii tłumaczących etiopatogenezę endometriozy. Wpływ na jej powstawanie ma między innymi profil hormonalny, aktywność układu odpornościowego oraz czynniki genetyczne. Wśród czynników predysponujących do zachorowania należy wymienić wady rozwojowe narządu rodne, wczesne menarche, późną menopauzę, krótkie cykle miesięczkowe, niski wskaźnik BMI oraz stosowanie używek takich jak alkohol i niktyna.

Klinicznie rozróżniamy powierzchowną endometriozę otrzewnową, endometriozę głęboko naciekającą i endometriozę jajnikową (pod postacią torbieli). Zaawansowanie i rozległość endometriozy możemy ocenić śródoperacyjnie (złotym standardem jest laparoscopia) przy użyciu klasyfikacji ASRM (*American Society of Reproductive Medicine*).

Mimo pierwotnie łagodnego charakteru choroby, u ok. 1% pacjentek może dojść do powstania nowotworów związanych z endometriozą (EAOC), szczególnie w przypadku jajnikowej lokalizacji endometriozy. Na podłożu endometrialnym rozwijają się przede wszystkim gruczolakoraki endometrioidalne oraz raki jasnokomórkowe. Nie są znane jednoznaczne czynniki indukujące przejście endometriozy w nowotwór złośliwy, do czynników ryzyka zalicza się endometriozę trwającą ponad 10 lat, zdiagnozowaną we wczesnym wieku oraz współistniejącą z niepłodnością i jej leczeniem.

Rak jajnika zajmuje 5. miejsce wśród nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce. Wyniki leczenia są niesatysfakcjonujące, a odsetek przeżyć 5-letnich jest stosunkowo niski. Doktorantka w swojej pracy wymienia poznane czynniki ryzyka zachorowania oraz czynniki prognostyczne.

Do rozpoznania zmiany złośliwej wywodzącej się z endometriozy służą kryteria Sampsona, do których należą: obecność guza zlokalizowanego w sąsiedztwie ognisk endometriozy, brak wątpliwości co do miejsca wyjścia procesu nowotworowego w badaniu histopatologicznym, brak innego niż endometrioza ogniska pierwotnego oraz kryterium dodatkowe (wg Scotta) – uwidocznienie miejsca transformacji tkanki endometrialnej w raka.

Stopień zaawansowania guzów jajnika określa się według klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (*International Federation of Gynecology and Obstetric – FIGO*). Stopień I – guz ograniczony do jajników, II – guz jednego lub obu jajników z zajęciem innych narządów miednicy, poniżej otworu górnego miednicy, III – guz jednego lub obu jajników, z potwierdzonymi mikroskopowo przerzutami

do otrzewnej poza miednicą i/lub z zajęciem węzłów chłonnych zaotrzewnowych, IV – guzy jajników i odległe przerzuty.

Wszystkie typy histologiczne raka jajnika dzielimy na typ I i typ II w zależności od stopnia dojrzałości i tym samym potencjału złośliwości. Doktorantka w sposób dokładny i przejrzysty, w postaci tabeli, przedstawia główne różnice między grupami.

MikroRNA (miRNA) to krótkie, jednoniciowe, niekodujące cząsteczki RN. Ich główną funkcją jest regulacja ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym poprzez wiązanie z mRNA. Nieprawidłowa ekspresja miRNA została zaobserwowana w schorzeniach takich jak stan przedrzucawkowy, rak endometrium, mięśniaki macicy, endometrioza, nawracające poronienia. Ze względu na szeroki zakres genów, na które wpływają poszczególne miRNA w procesach nowotworowych, wyróżniono miRNA supresorowe oraz miRNA onkogenne.

Jak Autorka słusznie zauważa, detekcja wybranych miRNA oraz ocena ich ekspresji mogą pomóc we wczesnym wykrywaniu lub wyodrębnieniu grup ryzyka chorób, również nowotworowych. Dodatkowo mogą być czynnikiem rokowniczym przebiegu choroby i leczenia.

**We wstępie** doktorantka w sposób uproszczony przybliżyła definicję miRNA, jego powstawanie oraz możliwe strategie terapeutyczne raka jajnika wykorzystujące miRNA. W dalszej części omawia problem endometriozy, teorie dotyczące jej etiopatogenezy, diagnostykę oraz możliwe sposoby leczenia farmakologicznego. W sposób zwięzły przedstawia dostępne klasyfikacje odnoszące się do zaawansowania i lokalizacji endometriozy. Autorka poprawnie uzasadnia wybór analizowanego materiału, powołując się na wcześniejsze doniesienia o różnicach w ekspresji niektórych miRNA, u pacjentek chorujących na endometriozę. W dalszej części wstępu znajduje się opis epidemiologii, czynników ryzyka, klasyfikacji oraz diagnostyki raka jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem raków związanych z endometriozą. Całość oparta jest na licznych publikacjach dotyczących tego tematu.

#### **A. Znajomość źródeł wiedzy.**

Załączona bibliografia to 191 pozycji piśmiennictwa, w pełni wykorzystanych i prawidłowo cytowanych. Większość pozycji to piśmiennictwo międzynarodowe w języku angielskim, co

świadczy o umiejętności wykorzystania przez Autorkę rozprawy bogatej literatury przedmiotu. Doktorantka dobrze potrafi poruszać się w cytowanym piśmiennictwie i wyszukuje przydatne w pracy naukowej informacje i doniesienia innych autorów.

### **B. Poprawność wyprowadzenia celów badawczych.**

Założenia pracy zostały wyprowadzone w sposób logiczny. Sformułowano cel główny, który zakładał wytypowanie panelu mikroRNA związanych z nowotworzeniem w obrębie ognisk endometriozy. Ponadto określono trzy cele dodatkowe.

Swoje cele Doktorantka realizowała między innymi analizując ekspresję wybranych miRNA u pacjentek z różnymi postaciami endometriozy, z rakami jajnika i porównując je ze zdrową grupą kontrolną oraz odnosząc do poziomu Ca-125 i stopnia FIGO u pacjentek onkologicznych.

Wybór celów badawczych w oparciu o przedstawione dane bibliograficzne uważam za uzasadniony.

### **C. Poprawność wyboru grupy badawczej.**

Badania opierały się na retrospektywnej analizie danych 179 pacjentek operowanych w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, w latach 2010-2018. Do grupy badanej zostały włączone, w sposób losowy, pacjentki z rozpoznaniem torbieli endometrialnej, endometriozy powłok, raka surowiczego o wysokiej złośliwości oraz wszystkie pacjentki z rakiem jasnokomórkowym, endometrioidalnym oraz endometriozą głęboko naciekającą. Grupę kontrolną stanowiły losowo wybrane pacjentki, u których panhisterektomię wykonano z powodu łagodnych schorzeń ginekologicznych, m. in. z powodu mięśniaków macicy, czy nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych. Za kryteria wyłączenia z badania przyjęto przebytą chemioterapię lub radioterapię, równoległą diagnozę innego nowotworu oraz hormonalne leczenie endometriozy przed badaniem histopatologicznym, zakończone później niż 3 cykle przed operacją. Autorka szczegółowo opisuje poszczególne etapy badania, zastosowane metody badawcze i przeprowadzoną analizę statystyczną.

Dobór grup był poprawny, a zakres badań jak i metodologia ich wykonania, wskazują na duże zaangażowanie badawcze i naukowe doktorantki.

### **D. Wyniki badań.**

Wyniki autorka udokumentowała na 45 stronach, w starannie przygotowanych 80 tabelach i rycinach. Tabele i wykresy są bardzo czytelne, przejrzyste, rzetelnie dokumentują przeprowadzone badania. Aby zobiektywizować wyniki badań, doktorantka poddała je **analizie statystycznej** stosując odpowiednie metody, na właściwym poziomie istotności. Dobór metod statystycznych uważam za prawidłowy, odpowiedni do zakresu przeprowadzonych badań.

#### **E. Realizacja celów badawczych zawarta we wnioskach**

Doktorantka w pełni zrealizowała założone cele badawcze i wysunęła siedem trafnych i wyważonych wniosków. Cele pracy uważam za zrealizowane i istotne z punktu widzenia rozwoju ginekologii, zarówno od strony naukowej, jak i praktycznej.

#### **F. Dyskusja**

Dyskusja prowadzona jest w sposób usystematyzowany i analityczny. Autorka porównuje doniesienia naukowe dotyczące poszczególnych rodzajów mikroRNA z wynikami własnych badań. Swobodnie porusza się w temacie badań, przytaczając właściwie poglądy i adekwatne wyniki badań innych autorów.

#### **G. Uwagi.**

Głównym ograniczeniem pracy jest jej retrospektywność. Jak podkreśla sama Autorka badania prospektywne mogłyby umożliwić uchwycenia pacjentek, u których na podłożu endometriozy rozwinął się EAOC. Kolejnym jest wielkość grupy badawczej, a zwłaszcza pacjentek z rozpoznaniem raka jasnokomórkowego jajnika. W zakresie grupy kontrolnej budzi wątpliwość włączenie pacjentek ze schorzeniami takimi jak mięśniaki macicy. Jak sama Autorka zauważyła we wstępie pracy, w tym schorzeniu zaobserwowano również nieprawidłową ekspresję miRNA. Brakuje również informacji, czy u pacjentek, u których histerektomia została przeprowadzona z powodu nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych, została wykluczona adenomioza – jej występowanie, jako odmiany endometriozy, prawdopodobnie mogłoby wpłynąć na wyniki uzyskiwane w zakresie ekspresji niektórych miRNA.

#### **H. Wniosek końcowy.**

Po zapoznaniu się i wnikliwej analizie pracy lek. Anny Nowak-Glück stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.

595 z późn.zm.) i tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych, dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Anny Nowak-Glück do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**KIEROWNIK**  
Katedry i Oddziału Klinicznego Ginekologii,  
Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko