



I Katedra i Klinika  
Ginekologii Onkologicznej  
i Ginekologii

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Rafał  
Tarkowski

I<sup>st</sup> Chair and Department of  
Oncological Gynecology  
and Gynecology

Chair: Rafał Tarkowski MD, PhD, Prof.



20-08 Lublin, ul. Staszica 16, tel.: + 48/81 53 278 47, email: ginekologia@usk1.pl

Lublin, 01.02.2024 r.

Ocena osiągnięcia naukowego Dr n. med. Olgi Adamczyk- Gruszki **„Ocena prognostycznej wartości profilu molekularnego i wybranych biomarkerów w raku endometrium, mających znaczenie dla przebiegu choroby i terapii.”**  
w postępowaniu habilitacyjnym.

Dr Olga Adamczyk-Gruszka aktywnie prowadzi badania naukowe, czego wyrazem jest 68 prac oryginalnych, poglądowych oraz opisów przypadków ( z tego 13 w czasopismach z IF). Zgodnie z analizą bibliometryczną dorobku naukowego: Impact Factor wynosi 27.487. Liczba cytowań według bazy Web of Science Core Collection (bez autocytowań): 44, indeks Hirscha: 3. Liczba cytowań według bazy Scopus (bez autocytowań): 50, natomiast indeks Hirscha: 4. Osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego stanowi cykl 5 publikacji naukowych pod wspólnym tytułem *„Ocena prognostycznej wartości profilu molekularnego i wybranych biomarkerów w raku endometrium, mających znaczenie dla przebiegu choroby i terapii.”* Przedstawiony do recenzji cykl stanowią 3 prace oryginalne i 2 prace przeglądowe. Łączny IF cyklu wynosi 13,342 a liczba punktów MNiSW wynosi 560. We wszystkich publikacjach dr Olga Adamczyk-Gruszka jest pierwszym autorem.

Rak endometrium jest jednym z najczęściej występujących nowotworów narządu rodowego, a jego skuteczne leczenie stanowi duże wyzwanie dla współczesnej onkologii. Obecnie, diagnostyka i leczenie raka endometrium opiera się na tradycyjnych kryteriach, takich jak głębokość naciekania myometrium, obecności przerzutów do węzłów chłonnych, histologii i stopniu zaawansowania nowotworu, a także na wynikach badań genetycznych- rekomendacje ESGO-ESTRO-ESP – opublikowane w IJGC (01/2021). Leczenie oparte na wynikach badań molekularnych od 1-2 lat powinno być stałą praktyką kliniczną- wg. Dr Olgi Adamczyk-Gruszki nadal opiera się na tradycyjnych danych klinicznych. Podział raka endometrium ze względu na stopień zaawansowania wg FIGO 2023 także obejmuje wyniki badań genetycznych.

Trzy prace oryginalne przedstawionego do oceny cyklu są przeprowadzone na grupie 103 pacjentek, w wieku od 48 do 99 lat, z różnymi typami raka endometrium, pełnym wywiadem klinicznym, hospitalizowanych w WSZZ w Kielcach w latach 2005-2017. Grupę badaną oraz czas obserwacji uważam za mocne strony tych publikacji.



I Katedra i Klinika  
Ginekologii Onkologicznej  
i Ginekologii

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Rafał  
Tarkowski

1<sup>st</sup> Chair and Department of  
Oncological Gynecology  
and Gynecology

Chair: Rafał Tarkowski MD, PhD, Prof.



20-08 Lublin, ul. Staszica 16, tel.: + 48/81 53 278 47, email: ginekologia@usk1.pl

Ekspresję genów i mutacje oceniano metodą NGS na podstawie komercyjnie dostępnego panelu „Hot Spot Cancer”, Illumina Inc., San Diego, Kalifornia, USA.

Zestaw obejmował następujące geny BL1, EGFR, GNAS, KRAS, PTPN11, AKT1, ERBB2, GNAQ, MET, RBT, ALK, ERBB4, HNF1A, MLH1, RET, APC, EZH2, HRAS, MPL, SMAD4, ATM, FBXW7, IDH1, NOTCH1, SMARCB1, BRAF, FGFR1, JAK2, NPM1, SMO, CDH1, FGFR2, JAK3, NRAS, SRC, CDKN2A, FGFR3, IDH2, PDGFRA, STK11, CSF1R, FLT3, KDR, PIK3CA, TP53, CTNNB1, GNA11, KIT, PTEN i VHL.

Ekspresję białek oceniano immunohistochemicznie przy użyciu mikromacierzy tkankowych (TMA Master II, 3Dhistech, Budapeszt, Węgry). Wizualizację ekspresji wykonano przy użyciu zautomatyzowanego systemu barwienia szkiełek IHC / ISH BenchMark Ultra (Ventana Medical Systems; Roche Group, Tucson, AZ, USA). Według zdawkowych informacji w publikacjach i autoreferacie oceny ekspresji badanych białek była oceniana jakościowo. Brak informacji w ilu polach widzenia i czy była to ocena ilościowa czy tylko jakościowa.

Cykl 3 prac przedstawia wyniki jednego badania- ta sama grupa badana oraz te same testy molekularne rozbite na 3 publikacje obejmujące białka Forkhead box i FGFR2 oraz analizę przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego ( ang. EpithelialMesenchymal Transition-EMT) w tkance raka endometrium.

W pierwszej pracy z cyklu, opublikowanej w czasopiśmie Diagnostics (Basel) „The Roles of TP53 and FGFR2 in Progress Made Treating Endometrial Cancer.” oceniono rolę genów TP53 i FGFR2 w kontekście postępowania terapeutycznego w raku endometrium. Wykazano, że mutacje w genach FGFR2 i TP53 wykazywały silną korelację z zaawansowaniem nowotworu. Stopień zaawansowania nowotworu korelował z obecnością mutacji FGFR2 oraz liczbą mutacji w genie TP53. Ciekawą obserwacją jest wykazanie wpływu mutacji FGFR-2 na czas całkowitego przeżycia. W badanej grupie był bardziej znaczący niż wpływ TP53. Doprowadziło to autorów do konkluzji, że mutacja w genie FGFR-2 ma co najmniej takie samo znaczenie jak mutacja w genie TP53. Wpływ mutacji TP53 w kontekście aktualnej klasyfikacji raka endometrium jest dosyć dobrze opisany. Analizowanie pojedynczej mutacji w oderwaniu od innych istotnych klinicznie cech molekularnych np. mutacji POLE może prowadzić do wyciągnięcia mylnych wniosków na co autorka nie zwraca uwagi

Zdanie z autoreferatu: „Analiza Kaplana-Meiera dotycząca genów TP53 (HR = 2,26; 95% CI: 0,222-23,074; p = 0,067), MLH-1 (HR = 2,34; 95% CI: 0,465-11,730; p = 0,303), MSI (HR = 0,55; 95% CI: 0,155-1,933; p = 0,350) oraz FGFR-2 (HR = 0,40; 95% CI: 0,142-1,144; p= 0,975) nie wykazała istotnych wyników, jednak wpływ FGFR-2 na całkowity czas przeżycia (OS) był bardziej znaczący niż TP53.” Jeżeli analiza nie wykazała istotności statystycznych to nie powinno się wnioskować że wpływ FGFR-2 był bardziej znaczący niż TP53 na całkowite przeżycie. Brak konkluzji czy FGFR-2 jest niezależnym czynnikiem czy w połączeniu z TP53.

Kolejne zdanie z autoreferatu: „W analizie wieloczynnikowej zaobserwowano, że MLH-1 podążał za mutacją FGFR-2 i prowadził do wyższego stopnia złośliwości nowotworu (p < 0,01)” . Zdanie sformułowane językiem nienaukowym. Nie można stwierdzić że białko MLH-1 podąża za mutacją FGFR-2 i prowadzi do wyższego stopnia złośliwości nowotworu.



I Katedra i Klinika  
Ginekologii Onkologicznej  
i Ginekologii

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Rafał  
Tarkowski

I<sup>st</sup> Chair and Department of  
Oncological Gynecology  
and Gynecology

Chair: Rafał Tarkowski MD, PhD, Prof.



20-08 Lublin, ul. Staszica 16, tel.: + 48/81 53 278 47, email: ginekologia@usk1.pl

Tak sformułowane zdanie może sugerować, że autorka nie rozumie w sposób analityczny i nie dokonuje rzetelnej oceny wyników w kontekście wiedzy o obserwowanych zjawiskach. Jednocześnie stara się stworzyć pozór naukowości opisując w zawiły sposób „surowe” dane statystyczne ignorując ich kontekst. Szczególnie zwraca uwagę nieuzasadnione w żaden sposób wynikami uzyskanymi z przeprowadzonych eksperymentów wnioskowanie o związkach przyczynowo-skutkowych pomiędzy badanymi parametrami i zjawiskami biologicznymi takimi jak progresja nowotworu czy proces karcinogenezy.

Druga praca oryginalna w cyklu pt. „Endometrial Cancer in Aspect of Forkhead Box Protein Contribution.” (Int J Environ Res Public Health. 2022) ocenia czynniki transkrypcyjnych z rodziny forkhead box (FOX) w raku endometrium

W autoreferacie akapit ten został opisany „Rak endometrium **wysokiego stopnia** w aspekcie udziału białka Forkhead Box”.

Zdanie z autoreferatu: „Metodologia obejmowała analizę poziomów ekspresji białka FOX (np. FOXA1, FOXA2, FOXP1) w próbkach tkanki nowotworowej pacjentek z EC za pomocą zaawansowanych technik molekularnych, genetycznych i immunohistochemicznych.” W publikacji brak opisu sposobu oceny i interpretacji odczynów immunohistochemicznych badanych białek.

W badaniu stwierdzono ekspresję białka FOXA1 w 24 przypadkach raka endometrium. Za ciekawą obserwację uważam wykazanie korelacji braku ekspresji FOXA1 ze skróceniem czasu przeżycia. Analiza czasu przeżycia w zależności od ekspresji FOXP1 nie wykazała istotnej korelacji ( $p > 0,05$ ). Wyniki te sugerują, że obecność białka FOXA1 może być istotnym czynnikiem prognostycznym w przypadku raka endometrium. Ponadto, zaobserwowano korelację między ekspresją białka FOXA1 a FOXP1, co według autorów sugeruje możliwą współpracę między tymi dwoma czynnikami w patogenezie tego nowotworu.

W pracy przeanalizowano także korelacje pomiędzy ekspresją białek FOX z analizowanymi genami. Wykazano korelację pomiędzy brakiem ekspresji białka FOXP1 a mutacją TP53 oraz brakiem ekspresji FOXA1 a mutacją KRAS.

Autorzy publikacji konkludują, że przeprowadzone badanie potwierdziło wcześniejsze doniesienia dotyczące roli białka FOX w regulacji procesów wzrostu nowotworowego.

Kolejną pracą w ocenianym cyklu jest „FGFR-2 and Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometrial Cancer” ( J Clin Med., 09.2022) opisującą wpływ procesu przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego na rozwój raka endometrium.

W publikacji potwierdzono korelację progresji nowotworu i stopnia zaawansowania wg. TNM/FIGO z LVSI, „pączkowaniem guza”, ekspresją wimentyny, B-kateniny oraz E-kadheryny. Dr Olga Adamczyk-Gruszka stwierdza w autoreferacie, że mutacja FGFR-2 przyczyniła się do spadku ekspresji E-kadheryny ( $p < 0,001$ ) i MT ( $p < 0,001$ )- chodziło o korelację jak przypuszczam. Autorka po raz kolejny, poza nienaukowym językiem dopuszcza się



I Katedra i Klinika  
Ginekologii Onkologicznej  
i Ginekologii

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Rafał  
Tarkowski

1<sup>st</sup> Chair and Department of  
Oncological Gynecology  
and Gynecology

Chair: Rafał Tarkowski MD, PhD, Prof.



20-08 Lublin, ul. Staszica 16, tel.: + 48/81 53 278 47, email: ginekologia@usk1.pl

poważnego nadużycia i nadinterpretacji uzyskanych wyników w postaci nieuprawnionego wniosku o przyczynach i skutkach badanych zjawisk.

Kolejna praca przedstawiona do oceny cyklu: „The influence of nutrition on the development of endometrial cancer.” (Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej / Long-Term Care Nursing. 08.2023) jest pracą przeglądową. Praca koncentruje się na szczegółowej analizie wpływu czynników żywieniowych na podwyższone ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy

Zdanie z autoreferatu: „Grupa 4 cyklu publikacji (31, 33, 40, 49, 61) stanowiła kohortę kobiet w ciąży, poddaną intensywnej analizie w kontekście zmian masy ciała oraz ich zachowań zdrowotnych w czasie trwania ciąży.” Analiza ta skłoniła autorkę do napisania pracy przeglądowej na temat wpływu czynników żywieniowych na raka endometrium. W mojej opinii praca nie jest powiązana tematycznie z badaniami molekularnymi w raku endometrium, a jednocześnie nie wnosi nic nowego w rozwój dyscypliny naukowej,

Kolejna praca „A new approach to endometrial cancer subtyping – a hope for milestone in correct patients triaging.” (Medical Studies/Studia Medyczne 2023) jest także pracą przeglądową. Opisuje stan aktualnej wiedzy na temat molekularnego podziału raka endometrium i stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka na podstawie markerów molekularnych.

Autoreferat ma bardzo długi wstęp i jest przeglądem aktualnej wiedzy nt. raka endometrium. Jednym z celów szczegółowych badań jest ocena IGF-1,2 choć ten czynnik wzrostu nie był oceniany w cyklu przedstawionym do oceny a jedynie był przedmiotem wcześniejszych badań Dr Olgi Adamczyk-Gruszki

Podsumowanie cyklu prac Dr Olgi Adamczyk-Gruszki stanowi 10 wniosków. Za istotne uważam wniosek nr „1” dotyczący roli receptora FGFR-2 w diagnostyce raka endometrium i jego ewentualnym wykorzystaniu w określeniu rokowania i leczeniu pacjentów oraz wniosek nr „4” opisujący EMT jako istotny biomarker do prognozowania przebiegu raka endometrium. Wnioski nr 2 i 3 opisują niejasną rolę poszczególnych czynników w raku endometrium. Zgadzam się z wnioskiem nr „9”, że mocną stroną trzech oryginalnych publikacji cyklu jest czas obserwacji grupy badanej. Pozostałe wnioski są podsumowaniem aktualnej wiedzy, wręcz infantylnym, nie przystającym do osoby aspirującej o stopień doktora habilitowanego.

Przykładowe zdania z autoreferatu:

- „W badaniu oszacowano docelową częstotliwość występowania białka FOXA1 i stwierdzono, że wystąpiło ono w 24 przypadkach, zwłaszcza w stadium FIGO IA.”

- „W kolejnym etapie naszych badań **dokonałiśmy konfrontacji ekspresji** białka FOX z testowanymi genami.”

- „Nasze badania wykazały wpływ ekspresji białka FOXA1 i FOXP1 **na stadium FIGO w zaawansowanym stadium** raka.”

- „Istotną inwazję naczyń limfatycznych (LVI) zdefiniowano jako  $\geq 4$  naczynia z zatorami raka pod względem LVSI w co najmniej jednym szkiełku H&E.”

- „Wyniki przedstawiały najważniejsze dane wpływające na rokowanie w odniesieniu do receptorów wimentyny, EMT, E-kadheryny, B-keniny i estrogenu. Jak widać, komórki



I Katedra i Klinika  
Ginekologii Onkologicznej  
i Ginekologii

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Rafał  
Tarkowski

I<sup>st</sup> Chair and Department of  
Oncological Gynecology  
and Gynecology

Chair: Rafał Tarkowski MD, PhD, Prof.



20-08 Lublin, ul. Staszica 16, tel.: + 48/81 53 278 47, email: ginekologia@usk1.pl

wimentyno-dodatnie/E-kadheryno-ujemne i EMT **silnie korelowały z postępowaniem stadium i stopniem.**”

- „Nasze badanie potwierdziło, że EMT będzie wiarygodnym **biomarkerem do przewidywania wyników EC.**”

Język autoreferatu sugeruje, że osoba pisząca nie ma odpowiedniego przygotowania do pracy naukowej, nie wyraża się ściśle oraz posługuje się skrótami myślowymi. Stopień doktora habilitowanego nauk medycznych powinien być dowodem na samodzielność w pracy naukowej, odpowiednie stawianie celów i wyciągania wniosków na podstawie uzyskanych wyników.

#### **Podsumowanie i wnioski**

W mojej opinii poszczególne publikacje, zebrane w jedną całość, nie wskazują na oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i nie wnoszą znaczącego wkładu w rozwój dyscypliny nauki medycznej. W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcia naukowe doktora nauk medycznych Olgi Adamczyk-Gruszki nie spełnia ustawowego wymogu o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 lit. B, Ustawy prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. n. med. Rafał Tarkowski

Prof. dr hab. n. med. Rafał Tarkowski  
specjalista ginekolog położnik  
specjalista ginekologii onkologicznej  
6955238

