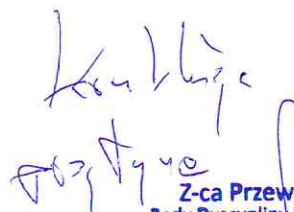




Płock, dn. 30.03.2025r.

Prof dr hab. n. med. Maciej Słodki
Katedra Zintegrowanej Opieki Medycznej
Collegium Medicum
Akademii Mazowieckiej w Płocku
Pl. Dąbrowskiego 2, 09-402 Płock


Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Imię i nazwisko kandydata: lek. Małgorzata Głogiewicz

Tytuł rozprawy doktorskiej:

Wybrane parametry ultrasonograficzne oraz markery biochemiczne u pacjentek
leczonych operacyjnie z powodu guzów jajnika

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel

Recenzent: Prof. dr hab. n. med. Maciej Słodki





Recenzja została wykonana na podstawie pisma dr hab. Iwony Sadowskiej-Krawczenko, Dziekana Wydziału Lekarskiego z dnia 23.01.2025 roku, oraz umowy z dnia 15/01/2025 roku w związku z powołaniem mnie przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy do pełnienia funkcji recenzenta rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Głogiewicz, ubiegającej się o stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Dysertacja liczy 94 strony i zawiera typowy dla doktoratu schemat. Praca jest bardzo dobrze przygotowana edytorsko i redakcyjnie, znajdują się w niej dosłownie pojedyncze literówki. W poszczególnych rozdziałach przedstawiono wstęp do badanego problemu badawczego, cel pracy, zakres podjętych analiz wraz z opisem metod badawczych oraz rezultaty przeprowadzonych badań wraz z dyskusją, która mogłaby być dłuższa, ilość stron dyskusji powinna być porównywalna z ilością stron wstępu. Strona graficzna recenzowanej rozprawy jest poprawna. Tabele, ryciny i wykresy są prawidłowo sformatowane, jasne i czytelne, na końcu znajduje się ich spis. Piśmiennictwo liczące 109 pozycji jest starannie sformatowane. Ostatnią pozycją pracy jest zgoda komisji bioetycznej. Podsumowując, praca pod względem edytorskim jest przygotowana starannie i zawiera wszystkie niezbędne elementy rozprawy doktorskiej.

Ocena merytoryczna pracy

We wstępie liczącym 16 stron Doktorantka wprowadza nas w problem badawczy, którym jest diagnostyka guzów jajnika. Rak jajnika jest jedną z najczęstszych przyczyn śmiertelności kobiet na świecie wśród nowotworów narządu rodniczego a brak objawów na wczesnym etapie choroby powoduje, że rozpoznawany jest zwykle w znacznym stopniu zaawansowania co istotnie wpływa na rokowanie. Doktorantka przypomina, że zaledwie jedna czwarta złośliwych guzów jajnika jest wykrywana w pierwszym stadium choroby wg klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa FIGO



(ang. *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*), gdy proces nowotworowy toczy się w obrębie jajnika lub jajników. Najczęściej w momencie rozpoznania nowotworu jajnika jest on już w zaawansowanym stadium i ma niewielkie szanse na wyleczenie. Dlatego podjęty przez Doktorantkę problem badawczy jest bardzo ważny. W kolejnym akapicie czytamy, że w pomimo ciągłego rozwoju metod diagnostycznych w przypadku raka jajnika wciąż nie osiągnięto znaczącego postępu w identyfikacji markerów laboratoryjnych ani metod diagnostyki obrazowej, które byłyby na tyle czułe i swoiste, by mogły być stosowane w badaniach przesiewowych w celu zwiększenia wykrywalności wczesnych zmian nowotworowych jajnika, czym uzasadnia podjęty przez siebie do realizacji problem badawczy dotyczący określenia idealnego testu diagnostycznego: niezawodnego, wiarygodnego, jak najmniej kosztownego i dostępnego powszechnie.

Po przedstawieniu epidemiologii, etiologii i typów histopatologicznych nowotworów jajnika Doktorantka przechodzi w dalszej części wstępu do przedstawienia aktualnych metod diagnostycznych opartych na badaniach ultrasonograficznych i laboratoryjnych. W epidemiologii Autorka podaje, że dane dotyczące Polski są około 15% wyższe niż średnia dla krajów Unii Europejskiej, brakuje mi w tym miejscu lub później w dyskusji komentarza i uzasadnienia do tej różnicy.

Diagnostyka ultrasonograficzna guzów jajnika, jej rys historyczny, zastosowanie technik trójwymiarowych, opisanie wskaźników waskularyzacji, przepływu, wskaźnika ryzyka złośliwości oraz modelu ultrasonograficznego *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA) w zupełności wyczerpuje przedstawienie aktualnego stanu wiedzy.

W kolejnej części Doktorantka opisuje wybrane markery biochemiczne w diagnostyce guzów jajnika i ich znaczenie w ginekologii. Wśród opisanych markerów jest antygen nowotworowy CA125, ludzkie białko najądrza HE4, surwiwina i mezotelina. Doktorantka przedstawia krótko badania, w których łączono markery celem poprawy czułości i swoistości testów. Brakuje mi w tym miejscu odniesienia do jednego z częściej stosowanych połączeń markerów zwanego potocznie testem ROMA.

Wstęp napisany przez Doktorantkę pokazuje dobrą znajomość zagadnienia, którego analizy badawczej podejmuje się Autorka. Zaprezentowana ogólna wiedza



teoretyczna właściwie wprowadza do tematu rozprawy jak i wystarczająco udowadnia potrzebę podjętego badania.

Cel pracy jest postawiony jasno. Badanie ma na celu określenie markerów laboratoryjnych i metod diagnostyki obrazowej na tyle czułych i swoistych, by mogły zostać wykorzystane w badaniach przesiewowych, zwiększając precyzję rozpoznawalności zmian złośliwych we wczesnym stadium choroby nowotworowej jajników, co umożliwiłoby wcześniejsze wykrywanie przypadków o potencjalnie niekorzystnym rokowaniu i selekcję pacjentek wymagających bardziej intensywnego monitorowania lub zastosowania odpowiedniego leczenia.

Grupa badana stanowiła 68 pacjentek diagnozowanych, a następnie operowanych w Klinice Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Bizieła w Bydgoszczy. Kryteria włączenia do grupy stanowiły: świadoma zgoda na udział w badaniu oraz obecność guza jajnika w badaniu ultrasonograficznym przy braku chorób dodatkowych. Brakuje mi w tym miejscu doprecyzowania kryteriów ultrasonograficznych, które wpływały na decyzję o skierowaniu pacjentki do Kliniki. Niewątpliwie była to już grupa, która została wyselekcjonowana w badaniu przeprowadzonym ambulatoryjnie. Kryterium wykluczenia z badania była ciąża lub odmowa wykonania badania przezpochwowego. Badanie przeprowadzono w latach 2021- 2023 po wcześniejszym uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (nr KB 343/2020).

W metodyce szczegółowo opisany jest sposób przeprowadzenia oznaczeń biochemicznych suwiwiny i mezosteliny i lakonicznie ocena markerów CA1245 i HE4. Z czego wynika taka dysproporcja, Doktorantka nie uzasadnia. Metodyka przeprowadzonych badań ultrasonograficznych, ocena indeksu waskularyzacji, przepływu, waskularyzacji i przepływu, określenie cech ultrasonograficznych IOTA, oraz ocena wskaźnika ryzyka złośliwości jest przedstawiona bardzo szczegółowo i w zupełności wyczerpuje temat.



Kończąca rozdział Metodyki analiza pooperacyjna wyników histopatologicznych powinna się raczej znajdować w wynikach pracy albo być ujęta w charakterystyce grupy badanej.

Analiza statyczna przeprowadzona przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. STATISTICA (*data analysis software system*) w wersji 12.0. (17) oraz arkusza kalkulacyjnego Excel jest opisana szczegółowo, a użyte w niej testy jak najbardziej adekwatne.

Wyniki przedstawione są w licznych tabelach, rycinach i wykresach. Niezrozumiałe jest dla mnie porównanie odsetka przerzutów u pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym przedstawione w tabeli 5 i na stronie 42. Doktorantka potwierdza przydatność markerów CA125 i HE4 w diagnostyce nowotworów jajnika, natomiast ciekawy w jej wynikach jest brak przydatności pomiarów stężenia surwiwiny i mezoteliny.

W badaniu ultrasonograficznym zdecydowaną przydatność obserwujemy w indeksie waskularyzacji (VI). W wynikach dotyczących zależności pomiędzy stężeniem określonych markerów biochemicznych, a parametrami ultrasonograficznymi guza w grupie wszystkich pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym pokazuje przydatność markerów CA125 i HE4 w połączeniu z indeksem waskularyzacji, natomiast brak przydatności oceny stężenia surwiwiny i mezoteliny nawet w połączeniu z badaniami ultrasonograficznymi.

W dalszej części wyników Doktorantka analizuje zależności markerów biochemicznych, parametrów ultrasonograficznych oraz wieku, wzrostu, masy ciała, BMI, RMI w grupie wszystkich pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym oraz oddzielnie u pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym.

W rozdziale 5 wyników Autorka potwierdza przydatność w diagnostyce nowotworów złośliwych jajnika indeksu ryzyka złośliwości oraz ultrasonograficznych cech simple rules IOTA.



Zdecydowanie najciekawszą analizą jest porównanie czułości i swoistości wykrycia nowotworu złośliwego przy pomocy wybranych testów wraz z korelacją z wynikiem histopatologicznym dla całej grupy badanej. Przeanalizowano czułość, swoistość, pozytywną i negatywną wartość predykcyjną dla następujących testów:

1. marker CA125
2. indeks waskularyzacji (VI)
3. marker CA125 + indeks waskularyzacji (VI)
4. RMI
5. marker CA125 + indeks waskularyzacji (VI) + RMI
6. indeks waskularyzacji (VI) + RMI
7. IOTA Simple Rules
8. indeks waskularyzacji (VI) + IOTA Simple Rules

Najwyższą czułość i swoistość osiągnięto łącząc indeks waskularyzacji z RMI przy czułości 88,89% i swoistości 97%. Pozytywna wartość predykcyjna (PWP) wynosiła 94.1%, a negatywna wartość predykcyjna (NWP) 96.08%. Zwraca uwagę również wysoka czułość i swoistość tylko parametrów ultrasonograficznych IOTA simple rules.

Ze względu na brak skutecznych metod przesiewowych nowotwory jajnika są w dalszym ciągu rozpoznawane w wysokich stadiach zaawansowania klinicznego co uzasadnia potrzebę dalszych badań metod diagnostycznych raka jajnika, w oparciu o nowe markery laboratoryjne i techniki obrazowe, lub kompilacje już istniejących metod w celu zwiększenia czułości i swoistości wykrywania zmian nowotworowych jajnika we wczesnym stadium choroby. Zaprezentowane w niniejszej dysertacji wyniki badań stanowią istotny wkład w dyskusję nad możliwością stosowania biomarkerów i technik obrazowania we wczesnym wykrywaniu raka jajnika. Zrealizowane w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej badania stanowią odpowiedź na ciągle istotne zainteresowanie tym obszarem diagnostyki. Podjęta próba zidentyfikowania biomarkera laboratoryjnego, metod obrazowania oraz ich synergii, z zamiarem zwiększenia precyzji diagnozy i poprawy wskaźników przeżywalności kobiet dotkniętych rakiem jajnika wykazała, że wartości CA125 oraz HE4 prezentują istotne



różnice pomiędzy grupą pacjentek z nowotworem łagodnym, a nowotworem złośliwym. Wyniki te stanowią potwierdzenie wcześniejszych doniesień wskazujących, że CA125 wykrywane w trakcie badań nad rakiem jajnika, stanowi kluczowy marker diagnostyczny i prognostyczny. Uzyskane przez Doktorantkę w badaniu wyniki dotyczące pomiaru stężenia HE4, stanowią potwierdzenie wcześniejszych wyników badań, odnoszących się do znaczenia HE4 w diagnozie raka jajnika.

Brak różnicy między grupami w analizie mezoteliny i surwiwiny w zrealizowanych badaniach, ja słusznie zauważa Doktorantka wskazuje na potrzebę dalszych badań nad ich rolą w diagnostyce nowotworów jajnika oraz może stawiać pod znakiem zapytania użyteczność tego konkretnego markera w diagnostyce różnicowej nowotworów jajnika w badanych warunkach. Choć liczne badania kliniczne wskazują na to, że w przypadku raka jajnika dochodzi do nadmiernej ekspresji mezoteliny i surwiwiny, to brak potwierdzenia tych wniosków w materiale Doktorantki jest ciekawy i warty szerszego omówienia z próbą uzasadnienia braku przydatności w badanej grupie kobiet. W zrealizowanych badaniach uzyskano istotną statystycznie i dodatnią korelację markera CA125 i indeksu waskularyzacji VI oraz indeksu przepływu FI. Podobną zależność otrzymano dla HE4 i indeksu waskularyzacji VI i markera HE4 oraz indeksu przepływu FI, co jak zauważa, Doktorantka może wskazywać na istotne znaczenie interakcji badanych indeksów we wczesnej diagnozie raka jajnika. Na stronie 74 Doktorantka pisze, że badania wskazują, że stosowanie parametrów ultrasonograficznych w oderwaniu od biomarkerów wykazuje niedostateczną czułość, nie mogę się zgodzić z tym poglądem, nawet jeśli kombinacja metod diagnostycznych charakteryzuje się większą czułością i swoistością w rozpoznawaniu raka jajnika to i tak samodzielna czułość parametrów ultrasonograficznych pozostaje wysoka. Zresztą w dalszej części pracy Doktorantka pisze, że IOTA Simple Rules ma lepszą dokładność diagnostyczną niż np. RMI, co ma istotne znaczenie dla praktyki klinicznej. Doktorantka przytacza również badania przeprowadzone w 2013 r. przez Alazara i in. sugerujące, że Simple Rules IOTA są dobrym narzędziem diagnostycznym zarówno w rękach doświadczonych ultrasonografistów, jak też tych mniej zaawansowanych.



Sformułowane wnioski wynikają z przeprowadzonych badań i są adekwatne do uzyskanych wyników.

Podsumowując uważam, że Doktorantka wykazała się umiejętnością prowadzenia badań naukowych a praca jest oryginalnym doniesieniem naukowym w związku z tym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia kryteria wymagane dla przewodów doktorskich przewidziane w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r., poz. 1668 z późniejszymi zmianami). Tym samym, wnoszę do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. Małgorzaty Głogiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

30.03.2025
data sporządzenia recenzji


podpis recenzenta