

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII I ROZRODCZOŚCI



Warszawa, 10.02.2025

dr hab. n. med. Przemysław Kosiński
Klinika Położnictwa, Perinatologii, Ginekologii i Rozrodczości
Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

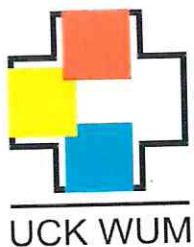
Ocena rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Głogiewicz: Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

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

Rak jajnika stanowi niezwykle poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny, głównie ze względu na jego często bezobjawowy przebieg we wczesnych stadiach. W porównaniu z innymi nowotworami ginekologicznymi, rak jajnika ma najgorsze rokowanie, a w połączeniu z brakiem skutecznych testów przesiewowych, można uznać, że jego diagnoza jest dla pacjentki równoznaczna z wyrokiem. Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, wczesne rozpoznanie wiąże się ze skuteczniejszym leczeniem oraz lepszym rokowaniem. Niestety, w przypadku raka jajnika pierwsze objawy kliniczne zazwyczaj pojawiają się, gdy postęp choroby sprawia, że skuteczne leczenie staje się niemożliwe. Efektywna diagnostyka oraz wczesne rozpoznanie są kluczowe dla poprawy rokowania i przeżywalności pacjentek. Mimo ciągłych postępów w dziedzinie diagnostyki raka jajnika, wciąż brakuje istotnych osiągnięć w odkrywaniu laboratoryjnych markerów oraz technik obrazowania o wystarczającej czułości i swoistości, które mogłyby być zastosowane jako badania przesiewowe, by poprawić wykrywalność wczesnych stadiów tego nowotworu. Od wielu lat, niezmiennie, do najważniejszych narzędzi w diagnostyce raka jajnika należą ultrasonografia oraz wykorzystanie markerów biochemicznych.

Ultrasonografia odgrywa fundamentalną rolę w ocenie patologii jajników. Jest powszechnie dostępna, bezpieczna i nieinwazyjna, umożliwiając wizualizację podejrzanych o patologię zmian. Ultrasonografia transwaginalna, ze względu na swoją wysoką rozdzielczość, pozwala na dokładniejszą ocenę morfologii



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII I ROZRODCZOŚCI



guzów oraz na różnicowanie ich charakteru (np. obecność elementów stałych, struktury torbielowatej, przepływu krwi w guzach). Dzięki tym możliwościom ultrasonografia jest niezastąpionym narzędziem w procesie wczesnego wykrywania nieprawidłowości.

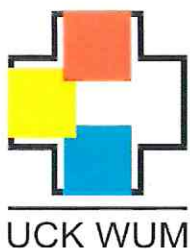
Współczesna medycyna coraz częściej korzysta z markerów biochemicznych w procesie diagnostyki i monitorowania raka jajnika. Najbardziej znanym markerem jest CA-125, którego podwyższone stężenie w surowicy krwi często koreluje z obecnością nowotworu. Niemniej jednak, sam parametr CA-125 nie jest markerem tylko dla raka jajnika, dlatego stosuje się go w połączeniu z innymi markerami oraz technikami obrazowania. Wprowadzenie paneli markerów biochemicznych, takich jak HE4 oraz indeks ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), zwiększa precyzję diagnostyczną i pozwala na lepsze różnicowanie zmian łagodnych od złośliwych.

Obecnie integracja ultrasonografii z oznaczeniami markerów biochemicznych stanowi nowoczesne podejście do diagnostyki raka jajnika. Łącząc te metody, klinicyści mogą opracowywać bardziej efektywne strategie diagnostyczne, co przyczynia się do wczesnego wykrywania i skutecznego leczenia tego podstępного nowotworu.

Niestety pomimo ogromnego postępu w metodach obrazowania, farmakologii i wprowadzeniu nowoczesnych technologii – nie opisano dotychczas skutecznej metody badań przesiewowych w kierunku raka jajnika. Taka sytuacja bez wątpienia może prowadzić do rozczarowania i pojawienia się potrzeby wyznaczania nowych kierunków badań w tym temacie.

Wobec aktualnej i istotnej z klinicznego punktu widzenia tematyki, jaką w szerokim pojęciu stanowi wczesna diagnostyka raka jajnika, badania przeprowadzone przez lek. Małgorzatę Głogiewicz ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie oraz posiadają ciekawą wartość poznawczą.

Doktorantka jasno wyodrębniła cel swojej Dysertacji i określiła go jako analizę znaczenia parametrów ultrasonograficznych oraz markerów biochemicznych w diagnostyce guzów jajnika, a w szczególności przeprowadzona analiza miała za zadanie określenie markerów laboratoryjnych i metod diagnostyki obrazowej na tyle czułych i swoistych, by mogły zostać wykorzystane w badaniach przesiewowych.



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie



ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII I ROZRODCZOŚCI

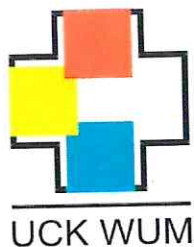
Rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Głogiewicz ma układ typowy dla tego rodzaju opracowań. Składają się na nią 94 strony tekstu, 23 tabele, 5 wykresów i 1 rycina. Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń.

We „Wstępie” Autorka przedstawia w sposób zrozumiały i szczegółowy zagadnienia związane ze współczesnymi metodami ultrasonograficznej i biochemicznej diagnostyki guzów jajnika. Uważam tę część Dysertacji za bardzo ciekawą i jednocześnie bardzo wymagającą z punktu widzenia znajomości literatury oraz wiedzy teoretycznej, którą Doktorantka bez wątpienia posiada. Z mojego punktu widzenia, na szczególną uwagę zasługują fragmenty dotyczące metod tradycyjnych i bardziej nowoczesnych (VOCAL, indeks waskularyzacji) metod obrazowania ultrasonograficznego. Jestem zdania, że zrozumienie zasad działania poszczególnych metod obrazowania (np. klasyczny kolor Doppler vs. Power Doppler) jest niezbędne do właściwego zastosowania tych metod w poszczególnych sytuacjach klinicznych. Uważam tę część Dysertacji za bardzo wartościową z punktu widzenia praktycznego.

Kolejne rozdziały to „Materiał” i „Metodyka”, w których Doktorantka prawidłowo opisuje charakterystykę grupy badanej oraz zastosowane metody laboratoryjne i statystyczne, które zostały użyte w trakcie prowadzenia analizy uzyskanych wyników.

Materiał pracy obejmuje grupę 68 pacjentek diagnozowanych, a następnie operowanych w Klinice Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy. Kryteria włączenia do badania, jak i wyłączenia z niego, zostały prawidłowo określone i szczegółowo przedstawione w rozdziale „Materiał”. Grupa badana została następnie podzielona na dwie podgrupy w zależności od pooperacyjnego wyniku badania histopatologicznego (nowotwór łagodny oraz nowotwór złośliwy).

W rozdziale pt. „Wyniki” Autorka analizowała szereg parametrów w obydwu grupach badanych, między innymi: dane demograficzne (wiek, BMI), status menopauzalny, strona po której zdiagnozowano guz. Parametry zostały opisane w postaci tabel, dzięki czemu udało się Doktorantce w sposób przejrzysty uporządkować uzyskane wyniki. Warto podkreślić, że zarówno opisowa, jak i graficzna forma przedstawienia wyników nie budzą wątpliwości recenzenta i w pełni korespondują z postawionymi uprzednio celami pracy. W kolejnych częściach znalazło się porównanie badanych grup



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII I ROZRODCZOŚCI



pacjentek pod względem markerów biochemicznych oraz parametrów ultrasonograficznych oraz analiza zależności pomiędzy stężeniem określonych markerów biochemicznych, a parametrami ultrasonograficznymi guza. Kolejne podrozdziały dotyczą analizy zależności markerów biochemicznych, parametrów ultrasonograficznych względem wieku, wzrostu, masy ciała, BMI i RMI oraz analizy czułości i swoistości wykrycia nowotworu złośliwego przy pomocy wybranych testów wraz z korelacją z wynikiem histopatologicznym dla całej grupy badanej.

W wyniku przeprowadzanych analiz Doktorantka stwierdziła między innymi:

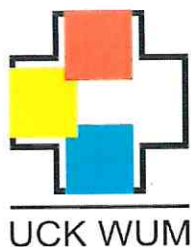
- Wyższą wartość wskaźnika CA125 oraz wskaźnika HE4 u pacjentek z nowotworem złośliwym niż w grupie pacjentek z nowotworem łagodnym
- W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym indeks VFI był istotnie wyższy w porównaniu z grupą pacjentek z nowotworem niezłośliwym
- Brak różnic w zakresie wartości surwiwiny w poszczególnych grupach
- Brak różnic w zakresie wartości mezoteliny w poszczególnych grupach

Lek. Małgorzata Głogiewicz przeprowadziła także analizę czułości i swoistości wykrywania nowotworu złośliwego przy pomocy wybranych testów wraz z korelacją z wynikiem histopatologicznym dla całej grupy badanej. Stwierdziła najwyższą czułość (88.89 %) łącząc indeksaskularyzacji z RMI przy swoistości wynoszącej 97%.

Rozdział pt. „Dyskusja” niezbicie świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki, która z pełną swobodą konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z literatury światowej.

Lek. Małgorzata Głogiewicz sformułowała sześć wniosków końcowych ze swoich rozważań:

1. Na podstawie przytoczonych wyników badań stwierdzono wyższą wartość wskaźnika CA125 oraz wskaźnika HE4 u pacjentek z nowotworem złośliwym niż w grupie pacjentek z nowotworem łagodnym. Zrealizowane analizy statystyczne sugerują możliwość przewidywania złośliwości guzów jajnika na podstawie wyżej wymienionych wskaźników.
2. Wartości surwiwiny i mezoteliny nie okazały się być pomocne w diagnostyce guzów jajnika.



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie



ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII I ROZRODCZOŚCI

3. Zrealizowane analizy wskazują na zróżnicowanie wartości indeksów waskularyzacji (VI) i indeksów waskularyzacji i przepływu (VFI) pomiędzy badanymi grupami pacjentek w grupie z nowotworem złośliwym i w grupie z nowotworem łagodnym. W obu przypadkach pacjentki z nowotworem złośliwym charakteryzują się większą wartością wskaźników. Na podstawie wzrostu wartości indeksu waskularyzacji oraz indeksu waskularyzacji i przepływu można przewidywać złośliwość guza jajnika.

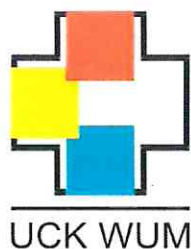
4. Analiza dotycząca zależności pomiędzy stężeniami oznaczanych markerów laboratoryjnych, a parametrami ultrasonograficznymi wykazała, że im wyższa wartość wskaźników CA125 i HE4, tym wyższa wartość parametrów ultrasonograficznych – indeksu waskularyzacji (VI), indeksu przepływu (FI) oraz indeksu waskularyzacji i przepływu (VFI). Wskazuje to na możliwość predykcji złośliwości guza z jednoczasowym wykorzystaniem wymienionych wskaźników.

5. Na podstawie zrealizowanych analiz można wyciągnąć wniosek, że im starsza pacjentka, tym wyższa wartość markerów HE4 oraz wyższe wartości indeksów waskularyzacji (VI) oraz waskularyzacji i przepływu (VFI).

6. Wraz ze wzrostem wskaźnika RMI wzrasta wartość CA125, HE4, VI, FI, VFI oraz objętość guza.

Sformułowane wnioski są jasne i wynikają z przeprowadzonych przez Doktorantkę badań i analiz. Piśmiennictwo, cytowane w ocenianej rozprawie, zostało starannie i właściwie dobrane; jest bardzo bogate i obejmuje 109 pozycji.

Moje ogólne wrażenie po przeczytaniu pracy jest bardzo dobre. Temat jest ciekawy, a uzyskane przez Autorkę wyniki są interesujące i przydatne nie tylko z naukowego, ale i z klinicznego punktu widzenia. Pragnę zwrócić uwagę, że Dysertacja jest bardzo starannie przygotowana pod względem edytorskim. Napotkałem na bardzo nieliczne niefortunne sformułowania lub oczywiste drobne przeoczenia w tekście – poza tym praca ma jasny i przejrzysty układ, a odpowiednio skonstruowane tabele w istotny sposób pomagają zrozumieć liczne dane statystyczne. Mam wrażenie, że we współczesnych pracach naukowych (w tym pracach doktorskich) podobna dbałość o formę i jakość języka polskiego niestety nie stanowi dla wielu naukowców priorytetu. Jako recenzent ubolewam nad tym ogromnie i jednocześnie doceniam starania Doktorantki w tym zakresie.



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII,
GINEKOLOGII I ROZRODCZOŚCI



Przed opublikowaniem ostatecznej wersji Dysertacji, pragnę zwrócić uwagę na jeden z wniosków wysuniętych przez Doktorantkę. Wniosek nr 5 brzmi obecnie: „Na podstawie zrealizowanych analiz można wyciągnąć wniosek, że im starsza pacjentka, tym wyższa wartość markerów HE4 oraz wyższe wartości indeksów waskularyzacji (VI) oraz waskularyzacji i przepływu (VFI).” Bez wątpienia jest to konkluzja, która lek. Małgorzata Głogiewicz wysunęła na podstawie przeprowadzonych analiz. Niemniej jednak uznałbym w tym wypadku, że wiek pacjentki jest tutaj czynnikiem ryzyka nowotworu złośliwego, stąd wyższe wartości markerów biochemicznych i indeksów ultrasonograficznych. To nie wiek *per se* wiąże się z wyżej wymienionymi podwyższonymi wartościami markerów. Taki wniosek byłby prawdziwy, gdyby w obydwu grupach, lub w hipotetycznej grupie kontrolnej zdrowych pacjentek, stwierdzono bezpośrednią zależność wyłącznie między wiekiem a parametrami biochemicznymi. Prawidłowy wniosek mógłby brzmieć na przykład: na podstawie zrealizowanych analiz można wyciągnąć wniosek, że im starsza pacjentka, tym ryzyko nowotworu złośliwego jest większe, co wiąże się z wyższą wartością markerów HE4 oraz wyższymi wartościami indeksów waskularyzacji (VI) oraz waskularyzacji i przepływu (VFI).

Chciałbym jednak dobitnie zaznaczyć, że jest to jedynie drobna uwaga, poczyniona przeze mnie z obowiązku wnikliwego recenzenta.

Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023r poz. 742 z późn. zm.). Dlatego też, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Głogiewicz wnoszę do Wysokiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lekarz Małgorzatę Głogiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego i o jej wyróżnienie.

Gratulacje kieruję zarówno do Autora – lek. Małgorzaty Głogiewicz, ale także dla Promotora niniejszej Pracy Doktorskiej: Pana Prof. dr hab. n. med. Mariusza Dubiela.

19.02.2025, 14:35:13

Przemysław Kosiński

Kwalifikowany podpis elektroniczny 