

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
tel. (+48 42) 271-11-07
Klinika Onkologii
Kierownik Kliniki dr hab. n. med. Ewa Kalinka



Łódź, 09 października 2023 r.

Do

Rady Nauk Medycznych

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne lekarz Małgorzaty Kosińskiej

W pierwszych słowach, chciałabym podziękować za zaufanie i powierzenie mi
zaszczytu pełnienia roli recenzenta w niniejszym postępowaniu.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa nosi tytuł „Ocena zależności pomiędzy
charakterystyką wznowy w badaniu PET-CT z fluorodeoksyglukozą (FDG18) u chorych na
raka jajnika, a wybranymi parametrami klinicznymi, wynikami badań laboratoryjnych i
innych badań obrazowych” i ma układ typowy. Składa się ze spisu treści, spisu skrótów,
wstępu, spisu celów pracy, uzyskanych wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku
polskim i angielskim, załączników, spisu fotografii oraz tabel i spisu piśmiennictwa,
obejmującego 264 pozycji. Praca zawiera 30 tabel i 31 kolorowych rycin oraz 17 fotografii na
łącznie 179 stronach.

Dysertację rozpoczyna wykaz skrótów, w którym widać pewną DROBNĄ
niestaranność redakcyjną Doktorantki; angielskie wyjaśnienia skrótów są raz odmienną

czcionką, a raz nie, jedynie czasem angielskie rozwinięcie skrótu jest przetłumaczone na język polski. Nadto skrót FDG jest rozwinięty jako „2-fluoro-2-deoxy-d-glukozy-6-fosforan”, gdy prawidłowa pisownia polska nakazuje użyć zamiast „x” „ks”. Są to drobne uwagi redakcyjne, nie rzutujące na wartość pracy.

W obszernym wstępie Doktorantka uzasadnia swoje zainteresowanie diagnostyką wznów u chorych na raka jajnika, podaje najważniejsze fakty dotyczące epidemiologii, histopatologii, klasyfikacji i etiopatogenezy. Tu, w Tabeli 1 wdarł się kolejny błąd edytorski: w opisie stopnia IA jest słowo „jajnikarebka”, które nie istnieje. Ponadto, Doktorantka nie stosuje kursywy w pisowni nazw genów, co jest globalnie przyjętą zasadą służącą rozróżnieniu nazw białek o tej samej nazwie. Na stronie 18 Doktorantka podaje, że „...występowaniem raka jajnika, choć można **domniemywać**, że...”. Sugerowałabym nie używać tego rodzaju słów w pracach naukowych, bowiem domniemanie nie jest uznaną metodą pracy badawczej. Nie ujmuje to jednak ogólnej wartości tej części wstępu, która jest napisana niezwykle starannie i wyczerpująco dla podjętego tematu dysertacji. Kolejna część wstępu jest poświęcona metodom diagnozowania nawrotu raka jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem metod laboratoryjnych i obrazowych, co znajduje szczególne uzasadnienie wobec podjętego tematu pracy. Kolejna część wstępu opisuje czynniki rokownicze w raku jajnika z uwzględnieniem ewolucji wiedzy w tym zakresie na przestrzeni rozwoju onkologii, ale w oparciu o uznane i nowoczesne pozycje piśmiennictwa, które zostało starannie dobrane. W kolejnej części Doktorantka opisuje niezwykle szczegółowo, lecz bardzo zrozumiale metodę PET-CT, tłumacząc zasady akwizycji obrazów i ich interpretacji, przy czym, co niezwykle cenne, dokładnie odnosi się do ograniczeń tej metody, szczegółowo objaśniając ich przyczyny. To bardzo cenna wiedza, która powinna być popularyzowana wśród lekarzy onkologów, którzy w oparciu o uzyskany opis badania PET-CT podejmują decyzje terapeutyczne w codziennej praktyce klinicznej. Doktorantka szczegółowo opisuje parametry badania PET-CT, a bardzo dobrej jakości fotografie ułatwiają czytelnikowi analizę podjętych zagadnień, nawet gdy nie jest biegły w medycynie nuklearnej. Następnie, Doktorantka odnosi się do wartości badania PET-CT w onkologii, a z szczególności u chorych na raka jajnika wraz jego przydatnością w diagnozowaniu, stopniowaniu, planowaniu leczenia operacyjnego, które dla chorych na raka jajnika ma wartość fundamentalną, a także w diagnostyce wznowy, co bezpośrednio dotyczy podjętego tematu. Sam wstęp do pracy zasługuje na opublikowanie w formie pracy poglądowej, która na co dzień stanowiłaby źródło istotnych informacji dla onkologa i ginekologa praktyka.

Cele pracy zostały sformułowane bardzo jasno, a materiał i metody zostały dobrane prawidłowo dla realizacji celów pracy.

Grupę badaną stanowiło 114 chorych, które skierowano na badanie rytunowe PET-CT celem diagnostyki w kierunku wznowy u 94 chorych lub badania kontrolnego u 20 pacjentek w przebiegu obserwacji po zakończonym leczeniu. Doktorantka podaje, że wskazaniem do wykonania badania w tej drugiej grupie był m.in. lęk pacjentki przed nawrotem raka jajnika. Włączenia takich chorych do grupy diagnostyki rutynowej budzi zastrzeżenia, bowiem w zaleceniach postępowania (europejskich czy polskich), nie znajdujemy takiego wskazania do wykonania badania PET-TK, a ponadto powoduje to, że grupa badana staje się nieco niehomogenna. Opis metod i grupy badanej jest niezwykle staranny merytorycznie i edytorsko, Doktorantka planując badanie uwzględniał także korelację wyników badań PET-CT z dotychczasowym przebiegiem leczenia, a także z dalszą diagnostyką i przebiegiem choroby, co pozwoliło jednoznacznie uzyskać interpretację PET-CT z uwzględnieniem wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, co, w mojej ocenie, znacząco podnosi wartość przeprowadzonej analizy. Ponadto, ten sposób postępowania wpisuje się w uznany na całym świecie nowoczesny kierunek prowadzenia chorych onkologicznych w ramach zespołów wielodyscyplinarnych.

Część pracy poświęcona opisowi uzyskanych wyników odnosi się bezpośrednio do postawionych celów, i jest wykonana starannie i przejrzysto, a dołączone tabele i ryciny czynią ją spójną i komunikatywną. Doktorantka przedstawia charakterystykę wznów w grupie badanej, analizuje czas do wystąpienia wznowy z analizą czynników, które mogły mieć wpływ na ten parametr, takich jak: stopień zaawansowania, typ histologiczny i wiek chorej. Nadto, Doktorantka ocenia korelację wystąpienia wznowy ze stężeniem markera CA-125, który jest parametrem ocenianym rutynowo, a także z lokalizacją wznowy (wznowa miejscowa, węzłowa czy przerzuty odległe). Doktorantka analizuje także podgrupę pacjentek, u których stwierdzono wznowę pomimo prawidłowego stężenia CA-125. Opisując wyniki badania PET-TK, Doktorantka podaje, że wznowę potwierdzono u 87% badanych, ale u 6% wyniki były fałszywie pozytywne, następnie ocenia klasyczne parametry takie jak m.in. dokładność, czułość, swoistość, wartość predycyjna dodatnia i ujemna oraz parametry wiarygodności). Doktorantka analizuje także szczegółowo wyniki fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne, podając prawdopodobne przyczyny i ograniczenia interpretacji PET-CT, co znowu stanowi cenną wiedzę dla praktyka, który podejmuje decyzje w oparciu o uzyskany opis. Doktorantka porównuje także uzyskane opisy PET-TK do innych metod obrazowania,

wykazując przewagę PET-CT. Odnosi się także do wartości diagnostyki wznowy raka jajnika za pomocą PET-CT i CA-125, wskazując na przewagę tej pierwszej. W dalszej części opisana została analiza charakterystyki wznów diagnozowanych za pomocą PET-CT z rozszerzeniem dotyczącym parametrów ilościowych, typowych dla PET-CT. Ostatnia część opisu wyników dotyczy czynników wpływających na **czas** wolny od progresji – tu w tytule Doktorantka podaje skrót PFS, który oznacza **przeżycie** wolne od progresji, co pojęciowo nie jest tożsame, ale nie ujmuje wartości analizie. Analiza dotyczy korelacji parametrów badania PET-CT w podgrupie 87 chorych, u których stwierdzono wznowę – i tu niestety doszło do nieścisłości, bowiem na stronie 73, Doktorantka na rycinie podaje, że wznowę zdiagnozowano u 87% z badanej grupy 114 chorych, co nie odpowiada liczbie 87 chorych. Jednak sama analiza uwzględnia parametry PET-CT, liczbę (a nie ilość) ognisk przerzutowych, a także ich lokalizację. W analizie wieloczynnikowej uwzględnione zostały wiek w chwili rozpoznania, podtyp histopatologiczny, zaawansowanie w chwili diagnozy, cecha G (tzw. grading histopatologiczny), radykalność zabiegu operacyjnego, stan sprawności wg ECOG, stężenie CA-125 i postępowanie pierwotne (operacyjne vs niezabiegowe). Parametry te są uznanymi powszechnie w piśmiennictwie czynnikami prognostycznymi i zostały dobrane prawidłowo, a ich wartość w grupie badanej został potwierdzona.

Dyskusja jest obszerna (mieści się na 13 stronach) i, moim zdaniem, stanowi wyczerpującą interpretację uzyskanych wyników z tymi dostępnymi w literaturze, wraz z próbą oceny ich znaczenia dla ewentualnych codziennych decyzji terapeutycznych. Piśmiennictwo do dyskusji zostało dobrane właściwie, co wskazuje na szeroką jego znajomość przez Doktorantkę. Doktorantka umiejętnie dobiera pozycje literatury światowej (w tym w znaczącym stopniu opublikowanej w ciągu ostatnich 5 lat) do poszczególnych części uzyskanych przez siebie wyników, wykazując przy tym umiejętność oceny krytycznej własnej pracy, z pełną świadomością jej atutów i słabszych punktów. Można jedynie zwrócić uwagę na kilka drobnych błędów czy nieścisłości, które nie rzutują na całościową ocenę. Ponadto, w końcowej części dyskusji Doktorantka stosuje skrót „PET” dla uzyskanych przez siebie wyników, kiedy w rzeczywistości była to technika PET-CT, a różnice pomiędzy tymi dwiema metodami zostały opisane przez samą Doktorantkę we wstępie pracy.

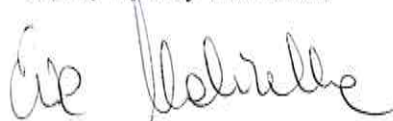
Wnioski są spójne z celami pracy i wynikają z zaprezentowanych wyników, które poddano szczegółowej i dojrzałej naukowej dyskusji. Szczególną wartością pracy jest jej skutek aplikacyjny, bowiem wiele z wniosków może stanowić ważną pomoc dla klinicysty w diagnostyce wznów u chorych na raka jajnika.

Wnioski odpowiadają celom pracy, choć w mojej ocenie powinny być przedstawione w analogicznych punktach i podpunktach co cele.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji praca trafnie podejmuje problematykę badawczą i stanowi oryginalne dzieło, a uzyskane wyniki stanowią istotny wkład naukowy w poznanie wartości PET-CT w diagnostyce wznowy raka jajnika. Liczne drobne błędy edytorskie nie wpływają na całościową ocenę rozprawy. Dobór literatury i umiejętne jej wykorzystanie dowodzi świetnej znajomości tematu, która pozwoliła na poprawne sformułowanie założeń badawczych, a także populacji i stosowanych metod. Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w omawianej dyscyplinie, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W mojej ocenie rozprawa tytuł „Ocena zależności pomiędzy charakterystyką wznowy w badaniu PET-CT z fluorodeoksyglukozą (FDG18) u chorych na raka jajnika, a wybranymi parametrami klinicznymi, wynikami badań laboratoryjnych i innych badań obrazowych” autorstwa lekarz Małgorzaty Kosińskiej spełnia wymogi ustawowe stawiane ubiegającym się o stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne zgodnie z art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, i dlatego zwracam się do Wysokiej Rady z wnioskiem dopuszczenia Doktorantki do dalszych etapów obrony.

Łączę wyrazy szacunku



Dr hab. n.med. prof Instytutu
Ewa Kalinka
Kierownik Kliniki Onkologii

