

Białystok, 14.07.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Magdaleny Kowalskiej, pt.

„Analiza klinicznej przydatności oznaczenia stężeń inhibiny B u chorych z ziarniszcakiem jajnika oraz jej ocena jako czynnika prognostycznego na podstawie obserwacji chorych leczonych w Centrum Onkologii w latach 1998-2018”, wykonanej pod kierunkiem Pana dr hab. n. med. Piotra Sobiczewskiego (prof. NIO-PIB, promotor).

Rak jajnika jest obecnie jednym z częstszym nowotworów złośliwym narządu rodowego, zarówno w Polsce jak i na świecie, a jego zachorowalność i umieralność ciągle wzrasta. Badania nad rakiem jajnika są obecnie wyzwaniem dla współczesnej onkologii, stanowiąc zainteresowanie badawcze wielu naukowców i klinicystów. Nowotwór ten określany jest jako „cichy zabójca”, nie daje praktycznie żadnych objawów we wczesnym stadium zaawansowania. Dlatego też ciągle poszukuje się nowych i skuteczniejszych metod diagnostycznych, a duże znaczenie w tym aspekcie mogą mieć tzw. markery nowotworowe. Dlatego też uważam, iż wybranie tematyki badawczej rozprawy doktorskiej jest jak najbardziej trafne i wpisuje się w trend współczesnych badań onkologicznych. Jednakże sam tytuł rozprawy doktorskiej powinien być krótszy i w ten sposób bardziej zrozumiały.

Obecnie mimo intensywnych i wielośrodkowych badań nowych biomarkerów żaden nie spełnił wszystkich kryteriów stawianych markerom nowotworowym, a klasyczne markery raka jajnika (CA 125, HE-4) okazały się mało przydatne, zwłaszcza w niskich stadiach zaawansowania nowotworu, a zupełnie nieprzydatne w rzadkich typach histologicznych, np. u chorych na ziarniszcaka jajnika – czego dotyczy tematyka badawcza rozprawy doktorskiej. Dlatego też konieczne jest poszukiwanie nowych czynników, które mogą być przydatne w diagnostyce i monitorowaniu leczenia raka jajnika (radioterapii, hormonoterapii i

chemioterapii), a także w ocenie radykalności całkowitego usunięcia guza jajnika w leczeniu operacyjnym.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek med. Magdaleny Kowalskiej, pt. „Analiza klinicznej przydatności oznaczenia stężeń inhibiny B u chorych z ziarniszcakiem jajnika oraz jej ocena jako czynnika prognostycznego na podstawie obserwacji chorych leczonych w Centrum Onkologii w latach 1998-2018”, to opracowanie naukowe liczące łącznie 78 stron, podzielone na rozdziały typowe dla dysertacji doktorskich, tj.: „Wstęp” – 15 stron; „Cel pracy” – 1 strona, „Materiały i metodyka” – 3 strony; „Analiza statystyczna” – 1 strona; „Wyniki” – 29 stron; „Wnioski” – 1 strona; „Dyskusja” – 9 stron; „Streszczenie w wersji polskiej i angielskiej” – po 2 strony; „Piśmiennictwo” – 14 stron, 103 pozycje. Praca zawiera łącznie 6 tabel i 10 rycin. Niestandardowym układem pracy jest zamieszczenie treści rozprawy doktorskiej na wszystkich stronach maszynopisu, co w mojej ocenie nie stanowi błędu, jednakże niewielkie utrudnienie czytającemu, dlatego też uważam, iż wydruk rozprawy doktorskiej powinien być jednostronny.

„Wstęp” pracy to studium powierzchownego i zbyt mało szczegółowego przedstawienia faktów, związanych z przedmiotem rozprawy doktorskiej, stopniowo wprowadzający czytelnika w jej tematykę, poczynając od opisu epidemiologii, etiologii, objawów klinicznych i patomorfologii ziarniszcaków jajnika. Według mnie brakuje tutaj szerszego wglądu w tematykę raka jajnika, a Autorka skupiła się tylko na tematyce ziarniszczaka jajnika. W mojej ocenie „Wstęp” jest najsłabszą częścią rozprawy doktorskiej.

Autorka przedstawia także molekularne podłoże guzów jajnika, badania obrazowe i markery w diagnostyce różnicowej, skupiając się w ostatnim z wymienionych podrozdziałów tylko na inhibinie czy hormonie antymullerowskim (AMH). Niezrozumiałe jest dla mnie sformułowanie ze „Wstępu”, tj. „Wśród markerów nowotworowych inhibina jest uznawana za najbardziej czuły i specyficzny marker w diagnostyce różnicowej ziarniszcaków,

poczynając od objawów klinicznych, badań obrazowych i badań dodatkowych” (str. 16) – o którą inhibinę chodzi, czy chodzi o diagnostykę różnicową ziarniszczaków i innych nowotworów jajnika? Według mojej oceny przedstawienie samej Inhibiny B jest zbyt krótkie i powinna być ona omówiona w szerszym aspekcie, zarówno jej roli w zakresie fizjologii jak i patologii, w tym w patogenezie chorób nowotworowych. Ponadto Tabela 2 jest mało czytelna ze względu na zbyt małą czcionkę i powinna być zaprezentowana na dwóch stronach. W dalszej części lek. med. Magdalena Kowalska opisuje w skrócie metody leczenia, zarówno chirurgicznego, systemowego, radioterapii i hormonoterapii ziarniszczaków. Doktorantka przedstawia też pokrótce rokowanie i ryzyko wznowy ziarniszczaków jajnika.

Cel pracy sformułowano w pięciu punktach w sposób zrozumiały i logiczny, co w mojej ocenie - umożliwiło w pełni jego realizację. Moim zdaniem, przedstawiony temat pracy i cele badawcze są niezwykle ważne z klinicznego punktu widzenia, a otrzymane wyniki, oprócz walorów czysto poznawczych i diagnostycznych rzadkiego typu nowotworu jajnika (ziarniszcza jajnika), mogą mieć także znaczenie praktyczne. Pragnę zaznaczyć, iż ciekawym jest aspekt prognostyczny rozprawy doktorskiej, który nie został jeszcze zbadany, a który to wymagał aż tak długiego okresu zbierania materiału (20 lat), ze względu na rzadkość tego typu nowotworu, za co należy się uznanie dla doktorantki, ale przede wszystkim dla całego zespołu badawczego Promotora, jak również Kierownika Kliniki prof. dr hab. Mariusza Bindzińskiego.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka opisuje dość dużą grupę badaną (139 pacjentek) ze względu na bardzo długi czas zbierania materiału – 20 lat, co wymagało bardzo dużo pracy, wnikliwości i skrupulatności badawczej. Na uwagę zasługuje trafny dobór chorych i stworzenie grupy jak najbardziej jednorodnej i reprezentatywnej do badań. W poniższym rozdziale brakuje tabeli opisującej grupę badaną, a która to tabela (Tabela 3)

znajduje się nielogicznie dopiero w rozdziale „Wyniki”, gdyż sam opis sposobu pobierania materiału do badań i doboru chorych do grupy badanej jest mało czytelny.

Autorka następnie przedstawia trafnie dobrane metody badawcze, co w mojej ocenie zapewniło uzyskanie w pełni wiarygodnych wyników badań. Należy podkreślić, iż uzyskanie wyników badań było pracochłonne i wymagało dużego zaangażowania pracy Doktoranta, jak i zespołu badawczego Promotora, gdyż – podkreślam - materiał badawczy zbierano i przechowywano aż przez 20 lat.

Ponadto Autorka prawidłowo wykonała dość skomplikowaną i złożoną analizę statystyczną wyników badań, co dobrze świadczy o przygotowaniu naukowym Doktorantki. Nieprawidłowe jest tutaj sformułowanie „Do opisu materiału zastosowano standardowe narzędzia statystyki opisowej” (str. 31) – powinno brzmieć – „Do analizy uzyskanych wyników badań zastosowano standardowe narzędzia statystyki opisowej”. Według mojej oceny, sformułowanie „wartości ekstremalne i kwartyle w przypadku zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego” (str. 31), powinno brzmieć „wartości ekstremalne, kwartyle oraz mediana w przypadku zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego”.

Doktorantka wykazała, iż stężenie inhibiny B było wyższe u pacjentek ze wznową w porównaniu z grupą bez wznowy. Ponadto stężenie inhibiny B ma największą zdolność predykcyjną dla wystąpienia wznowy w przedziale czasowym 6-0 miesięcy przed wznową. Autorka wskazała także, iż stężenie inhibiny B jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla wystąpienia wznowy, stwierdzając silny trend w kierunku niezależnego czynnika rokowniczego dla zgonu w przedziale 6-0 miesięcy przed wznową. Stężenie inhibiny B ma największą zdolność predykcyjną dla wystąpienia wznowy i zgonu w porównaniu z innymi parametrami klinicznymi takimi jak: zaawansowanie FIGO, obecność wodobrzusza i średnica guza, a punkt odcięcia dla ryzyka wznowy stwierdzono na poziomie 25 g/ml, co według mojej oceny ma wartość odkrywczą i może mieć zastosowanie praktyczne. Autorka ponadto

zauważyła, iż stężenie inhibiny B powyżej 132g/ml było związane z gorszym rokowaniem. Mam również uwagi do przedstawienia wyników w Tabeli nr 4 – dlatego moje pytanie - które wyniki stężenia są przedstawione jako średnie, a które jako mediany, lub jako inny wskaźnik, gdyż rozkład wyników - zgodnie z informacją z podrozdziału „Analiza statystyczna” - miał charakter rozkładu normalnego (część wyników?) i dla części wyników nie miał charakteru rozkładu normalnego?

Cytowana literatura we „Wstępie” i w „Dyskusji” wskazuje na słuszność podjęcia wybranej tematyki badawczej. Dyskusja zawiera informacje, obejmujących badania raka jajnika, gdzie Doktorantka konfrontuje wyniki badań własnych z dostępną literaturą, podkreślając rozbieżności i podobieństwa wyników własnych z osiągnięciami literaturowymi innych autorów, aczkolwiek tych porównań jest niewiele. Ponadto pragnę zauważyć, iż wiele wyników rozprawy doktorskiej nie zostało porównanych z badaniami innych autorów. Owszem Autorka wspomina, iż brakuje danych do dyskusji, z czym się zgadzam, ale można było porównać uzyskane wyniki z innymi nowotworami, co dałoby szerszy pogląd diagnostyczny odnośnie Inhibiny B i jej znaczenia jako markera nowotworowego.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na słabą jakość stylistyczną rozprawy doktorskiej. Mnóstwo jest sformułowań, które wymagają poprawy, przynajmniej podczas przygotowania pracy do publikacji, np. "Badania dowodzą jednak istnienia związku między rasą inną niż biała (hiszpańska, kaukaska, czarna)" (str. 11) – nadmieniam, iż rasa biała obejmuje również rasę kaukaską; „natomiast w okresie pomenopauzalnym przede wszystkim nieprawidłowe krwawienia" (str. 12) – nieprawidłowe jest występowanie krwawień w okresie pomenopauzalnym. Inne sformułowanie „Ze względu na podejrzany charakter guzów” – nie wiem co Autorka miała na myśli? Ponadto nazwy łacińskie rozpoznaw histopatologicznych w publikacjach powinny zwyczajowo być pisane kursywą. Zwraca uwagę zasada – mało tekstu, a dużo cytowani, co obserwuje się zwłaszcza we „Wstępie”, np. strona 13. Dodatkowo

Autorka często pisze używając skrótu markera CA 125 jako Ca 125, co jest nieprawidłowe i oznacza zapis wapnia, czy też He4, co powinno być napisane jako HE4 (np. str. 18). Ponadto zwracają uwagę dość liczne błędy literowe i interpunkcyjne. Powyższe uwagi, ze względu na wartość poznawczą całej pracy, zwłaszcza w tak rzadkim histologicznie nowotworze - nie umniejszają wartości napisanej rozprawy doktorskiej.

Rozprawę doktorską kończy 7 wniosków, zgodnych z założeniami pracy. Wnioski, moim zdaniem, chociaż są logiczne i odpowiadają na postawione cele, są nazbyt szczegółowe i w dużej mierze są przeredagowaniem wyników badań. Należałoby zmniejszyć ich liczbę, np. scalając wniosek 6. i 7, co zapewne będzie skorygowane w publikacjach naukowych, będących „owocem” ocenianej dysertacji.

Samo streszczenie pracy napisano w sposób nieprawidłowy, tj. nie powinno się wydzielać podrozdziałów streszczenia, tylko powinno mieć ono krótką, zwięzłą i konkretną formułę, i dotyczy to zarówno wersji polskojęzycznej, jak i anglojęzycznej.

Spis piśmiennictwa liczy 103 pozycje, z czego 52% pochodzi z ostatnich 10 lat, co świadczy to o tym, że Doktorantka śledziła najnowszą i fachową literaturę do momentu zakończenia redakcji rozprawy doktorskiej.

W mojej ocenie rozprawa doktorska jest pracą o dużej wartości poznawczej. Zaplanowane cele badawcze zostały przez Doktorantkę wykonane rzetelnie, a zastosowanie nowoczesnych metod badawczych oraz zaawansowanych narzędzi statystycznych jest dowodem fachowości i dociekliwości, bez których to cech realizacja niniejszej pracy byłaby niemożliwa. Doktorantka zrealizowała założone cele pracy, a aktualność problemu raka jajnika, zwłaszcza tak rzadkiego histologicznie nowotworu jak ziarniszcak i zbierania materiału badawczego w okresie 20 lat zasługuje na uznanie, ze względu na duży nakład pracy w tym aspekcie badawczym. Przedłożona mi do recenzji dysertacja spełnia w mojej

ocenie dostatecznie kryteria rozprawy doktorskiej, a wyniki i wnioski są interesujące i odkrywcze.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani lek. med. Magdaleny Kowalskiej, pt. „Analiza klinicznej przydatności oznaczenia stężeń inhibiny B u chorych z ziarniszcakiem jajnika oraz jej ocena jako czynnika prognostycznego na podstawie obserwacji chorych leczonych w Centrum Onkologii w latach 1998-2018” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ust. 1 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 późniejszymi zmianami), jak również w §6 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie wnioski o dopuszczenie Pani lek. med. Magdaleny Kowalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Podpis recenzenta

Prof. dr hab. Sławomir Ławicki

