

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
ZAKŁAD RADIOLOGII OGÓLNEJ I PEDIATRYCZNEJ
KATEDRY RADIOLOGII

Kierownik: prof. dr hab. Urszula Zaleska-Dorobisz
ul. M. Curie- Skłodowskiej 50, 50-369 Wrocław
tel: 071/ 784 26 51, fax. 071/ 327 09 69
e-mail: urszula.zaleska-dorobisz@umw.edu.pl

Wrocław, 21.01.2026r.

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

**Ocena stopnia zaawansowania oraz próba określenia stopnia złośliwości raka endometrium
z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego**

Lekarza Jaromira Patryka Kargola
specjalisty radiologii i diagnostyki obrazowej

Przedłożona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Jaromira Patryka Kargola pt. "Ocena stopnia zaawansowania oraz próba określenia stopnia złośliwości raka endometrium z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego" wykonana została pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Elżbiety Łuczyńskiej, w Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Autor dysertacji, lekarz, specjalista radiologii diagnostyki obrazowej Jaromir Patryk Kargol poddał ocenie przydatność badania rezonansu magnetycznego w diagnostyce przedoperacyjnej raka endometrium.

Rak macicy należy do najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u kobiet. Przedoperacyjna ocena zaawansowania jest ważna przy wyborze leczenia optymalnie dopasowanego do chorej, gdyż pozwala uzyskać lepsze wyniki terapii i zmniejszenie ryzyka powikłań. Badanie rezonansem magnetycznym uważane jest za najlepszą metodę obrazową w ocenie zmian w narządzie rodym, szczególnie procesu nowotworowego.

Dotychczas nie opracowano jednolitych algorytmów uwzględniających MR w ocenie raka endometrium, pomimo uznanej wartości i skuteczności badania w diagnostyce chorób miednicy żeńskiej, ani nie sprecyzowano kryteriów diagnostycznych, które pozwalałyby na określenie cechy histologicznych nowotworu. Wyniki badań mających na celu określenie związku pomiędzy obrazami raka macicy uzyskanymi w badaniu MR a cechami histologicznymi są rozbieżne.

Wiedza co do pełnego spektrum zmian spowodowanych naciekiem nowotworowym struktur macicy i miednicy mniejszej wykrytych badaniem MR oraz ich zależności od budowy histologicznej raka jest nadal niepełna, a liczba opracowań poświęconych tej tematyce jest ograniczona.

Niniejsza praca wpisuje się doskonale w ten nurt badawczy i ma charakter pionierski pod tym względem.

Podjęcie przez Doktoranta badań w celu zdefiniowania parametrów diagnostycznych przydatnych do oceny stopnia zaawansowania i określeniu, czy mogą być one biomarkerami właściwości histologicznych raka jest bardzo ważne i niekonwencjonalne, mające duże znaczenie kliniczne i praktyczne.

Dysertacja ma klasyczny układ edytorski, obejmuje 141 stron tekstu, 30 tabel, 17 rycin i wykresów, bardzo czytelnie przedstawionych, przejrzysto ilustrujących omawianą tematykę i wyniki badań. Przygotowana jest bardzo starannie w doskonałym wydruku komputerowym, uzupełniona piśmiennictwem liczącym 163 pozycje.

Pracę rozpoczyna liczący 33 strony wstęp, w którym przedstawiono w sposób syntetyczny aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, patogenezy, czynników ryzyka, czynników prognostycznych raka macicy. W pierwszych podrozdziałach Autor przedstawia klasyfikacje wg FIGO i ocenę stopnia zaawansowania zgodnie z kategoriami tej klasyfikacji, cechy morfologiczne głównych typów nowotworu oraz ich patofizjologię i obraz kliniczny. W kolejnym rozdziale omawia metody leczenia w zależności od stopnia zaawansowania, leczenia oszczędzającego płodność oraz zabiegów chirurgicznych z oszczędzeniem jajników. Znajomość złożonego procesu zmian, pozwala na dokładniejszą ocenę i interpretację obrazu MR, umożliwiając właściwe rozpoznanie i podjęcie leczenia. W drugiej części wstępu przedstawiono szczegółowo metody obrazowania wykorzystywane w diagnostyce raka endometrium, w tym rezonans magnetyczny. Metodzie tej, będącej najważniejszym narzędziem diagnostycznym w ocenie zmian Autor poświęca najwięcej uwagi. W ostatnim podrozdziale prezentuje najczęściej stosowane protokoły badawcze i analizy obrazów MR w celu prawidłowej oceny i usystematyzowania zmian oraz uniknięcia pomyłek diagnostycznych. Wstęp i sposób ujęcia tematu przez Autora pracy sam w sobie stanowi wszechstronne kompendium z pogranicza radiologii i ginekologii. Wiadomości w nim zawarte stanowią niezbędną podstawę wiedzy dla lekarzy specjalizujących się w tych dziedzinach medycyny.

Rozdział „cel i założenia pracy” przedstawiony na stronie 46 zawiera zwięzłe uzasadnienie podjęcia trudu pracy i określa cel główny oraz 3 szczegółowe cele badawcze, które Autor zamierzał zrealizować.

Celem głównym pracy było określenie przydatności badania z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego w przedoperacyjnej ocenie raka endometrium. Pierwszym celem szczegółowym było określenie minimalnych parametrów diagnostycznych badania w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania nowotworu, kolejnym wykazanie potencjalnych możliwości wykorzystania cech obrazu MR jako biomarkerów histologicznego stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz innych typów histologicznych raka. Ostatnim zaś było wskazanie potencjalnych możliwości wykorzystania cech obrazu MR, jako biomarkerów obecności niekorzystnych rokowniczo cech raka trzonu macicy: głębokiego nacieku myometrium, istotnego zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i przerzutów w węzłach chłonnych wraz z oceną czułości i swoistości MR.

Rozdział „Materiał i metoda” zawiera dobór i opis technik badawczych, nie budzi zastrzeżeń, jest wyrazem pracowitości oraz profesjonalizmu Autora. W pracy dokonano retrospektywnej oceny badań MR miednicy wykonanych u 150 pacjentek z rozpoznaniem raka trzonu macicy potwierdzonym badaniem histopatologicznym.

Wszystkie badania MR zostały wykonane w Zakładzie Radiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Rzeszowie Fryderyka Szopena. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej – numer 56/B/2020 z dnia 10.06.2020 roku.

Wyniki badań zostały zaprezentowane na 31 stronach wydruku. Jest to jedna z obszerniejszych części dysertacji, bardzo rzetelnie opracowana i wzbogacona licznymi, przejrzystymi i czytelnymi tabelami, a także wykresami i rycinami, co znacznie podnosi jej wartość merytoryczną.

Ocenie poddano głębokość nacieku trzonu i szyjki macicy oraz okolicznych struktur. Analizę zmian przeprowadzano zgodnie z wytycznymi ESUR. W próbie określenia biomarkerów wybrano cechy naciekania macicy przez nowotwór oceniane w różnych sekwencjach badania MR. Do cech ilościowych należały m.in. wymiary i objętość nacieku, objętość macicy, stosunek sygnału T2-zal. nacieku do sygnału T2-zal. tkanki tłuszczowej mezorektum, myometrium, średnia i minimalna wartość ADC nacieku, wzmocnienie nacieku i myometrium. Do ocenianych cech jakościowych należały procentowy stopień wzmocnienia nacieku w badaniu dynamicznym oraz obecność krzywej wzmocnienia kontrastowego typu wash-out.

Oceny parametrów badania MR w określeniu poszczególnych cech nowotworu, stwierdzanych następnie w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym, dokonywano obliczając czułość, swoistość, dodatnią i ujemną wartość predykcyjną oraz dokładność. Za stan rzeczywisty przyjęto wynik badania histopatologicznego.

Ważnym osiągnięciem Autora jest dokonana ocena analizy statystycznej różnic występujących w odniesieniu do stopnia naciekania tkanek oraz próba określenia stopnia złośliwości raka – na podstawie cech obrazu uznanych jako biomarkery nowotworu.

Porównanie wyników badań MR z wynikami oceny histopatologicznej materiału operacyjnego pozwoliło Autorowi na określenie parametrów badania MR w ocenie zaawansowania raka, co zasługuje na podkreślenie.

Przeprowadzona analiza wykazała wysoką przydatność obrazowania MR w diagnostyce nowotworu. Autor udowodnił ponad 90% dokładność i swoistość oraz ujemną wartość predykcyjną badania w wykluczeniu nacieku myometrium, natomiast niższą czułość i dodatnią wartość predykcyjną w rozpoznawaniu cech zaawansowanego miejscowo raka. Jednak aby uzyskać wyższą trafność diagnostyczną, wskazana jest korelacja z dostępnymi danymi klinicznymi.

W rozpoznawaniu głębokiego nacieku myometrium badanie MR miało dobrą czułość i swoistość, nieco niższą dokładność. W rozpoznawaniu nacieku podścieliska szyjki macicy wykazano swoistość ponad 90%, podczas gdy czułość i dokładność była niższa.

Kolejnym istotnym spostrzeżeniem Autora jest wykazanie wysokiej ujemnej wartości prognostycznej MR w ocenie cech miejscowo zaawansowanego raka endometrium. Zaobserwowano wysoką 100% czułość w wykrywaniu nacieku błony surowiczej trzonu macicy. Czułość badania RM w ocenie zmian w obrębie przymacicz, pochwy i przydatków była niższa.

W badaniu potwierdzono niską czułość MR w wykrywaniu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, natomiast wyższą ponad 90% swoistość. Badanie zakwalifikowało prawidłowo wszystkie przypadki nacieku pęcherza moczowego i struktur jelitowych, zaś zajęcie otrzewnej miednicy rozpoznano jedynie w połowie przypadków. Parametry diagnostyczne badania w ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium były zbliżone do opisywanych w literaturze.

Do najważniejszych osiągnięć Autora należy zaliczyć wykazanie korzyści cech nowotworów stwierdzanych w obrazowaniu MR, które potencjalnie mogą być biomarkerami stopnia złośliwości raków endometrioidnych oraz typów histologicznych raka endometrium.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie chorych z EEC w zależności od stopnia złośliwości low-grade vs high-grade wartości niektórych zmiennych istotnie statystycznie różniły się. Zaobserwowano, że raki endometrioidne high-grade względem raków low-grade cechował największy i najmniejszy wymiar nacieku, większa objętość nacieku i macicy oraz procent objętości nacieku do objętości macicy. Istotnie statystycznie różnił się również parametr minimalnej zmierzonej wartości ADC nacieku, który był niższy w rakach EEC high-

grade w porównaniu do raków low-grade. ROC wykazała, że najmniejszy wymiar i objętość nacieku były dobrymi predyktorami raków low-grade. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla pozostałych zmiennych.

U chorych z rakami endometrioidalnymi Autor wykazał, że grubość myometrium była większa niż u chorych z rakami nieendometrioidalnymi, które miały również wyższy współczynnik wzmocnienia w fazie equilibrium niż raki endometrioidalne. Z badań Autora wynika, że grubość myometrium w zdrowej części może być akceptowalnym predyktorem typu endometrioidalnego raka, natomiast wzmocnienie nacieku mierzone w fazie equilibrium słabym. Dane te nie odbiegają od prezentowanych w piśmiennictwie i mają duże znaczenie kliniczne.

Raki endometrioidalne low-grade były mniejsze niż raki high-grade i raki nieendometrioidalne oraz wykazywały niższy sygnał T2-zał. względem sygnału tkanki tłuszczowej mezorektum. U chorych z rakiem endometrioidalnym low-grade macica była mniejsza i miała grubszą ścianę. Największy wymiar nacieku pozwalał z 96% swoistością wykluczyć zmianę inną niż rak endometrioidalny low-grade.

Zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych częściej występowały w przypadku większych nacieków oraz jeżeli objętość macicy była większa.

Na podstawie obserwacji wzmocnienia w początkowej fazie Autor określał procentowy stopień wzmocnienia a oceniając krzywe wzmocnienia wykazał, że obecność krzywej wzmocnienia typu wash-out ma wysoką dodatnią wartość predykcyjną jako biomarker mniej agresywnych raków i częściej występuje w rakach endometrioidalnych low-grade niż high-grade, co ma znacznie w diagnostyce różnicowej nowotworu. Predyktor oparty na obecności krzywej typu wash-out pozwalał z dużą czułością i swoistością przewidzieć obecność rodzaju raka endometrioidalnego wraz ze stopniem zaawansowania. Wyniki te mają duże znaczenie kliniczne i zasługują na szczególne wyróżnienie. Cechy obrazu MR mogą potencjalnie być akceptowalnymi i dobrymi biomarkerami stopnia złośliwości raków endometrioidalnych i innych typów histologicznych raka, obecności głębokiego nacieku myometrium, istotnej inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych i przerzutów w węzłach chłonnych.

Zastosowana metodyka oraz opis procedur z wykorzystaniem badania MR przedstawiony jest w sposób przystępny i zrozumiały, odpowiednio szeroki ze względu na założony protokół projektu. Grupa obserwacji jest dostatecznie liczna, aby w ramach projektu uzyskać wnioski wsparte siłą dowodu statystycznego.

Autor zaproponował model oceny parametrów MR w sposób bardzo nowoczesny, jednocześnie zgodnie z obowiązującymi standardami, a zastosowane protokoły w badaniu MR, a następnie ich porównanie, są dobrze przemyślane i przygotowane. Zaproponowana metoda analizy statystycznej nie budzi zastrzeżeń.

Omówienie wyników i dyskusja przynosi ustosunkowanie się Autora do własnych obserwacji i danych piśmiennictwa, dowodząc doskonałej znajomości badanej problematyki jak i umiejętności weryfikacji uzyskanych wyników własnych badań z wynikami prezentowanymi w piśmiennictwie światowym. W mojej ocenie zadanie to nie było łatwe, gdyż dotyczyło niezwykle skomplikowanej patologii i złożonego obszaru anatomicznego. Dobór piśmiennictwa został dokonany w sposób staranny i logiczny. Większość ze 163 pozycji stanowią aktualne doniesienia z ostatnich lat. Doktorant omawia opublikowane prace analizujące przydatność technik MR w wykrywaniu i ocenie zmian a także porównuje je z wynikami własnymi. Podkreśla wyższą wartość i dostrzega istotne korzyści w zastosowaniu MR w diagnostyce nieprawidłowości stawowych.

Na podstawie analizy przedstawionego materiału Autor wyciąga 5 wniosków.

Są one logiczne i wynikają z treści pracy i dowodzą realizacji założonych celów.

Najbardziej wartościowe są wnioski 2-5. Zawierają one bowiem praktyczne wskazania istotne dla lekarzy onkologów.

Załączone na końcu streszczenie jest w pełni adekwatne- nie brakuje wersji angielskiej.

W pracy Doktorant podjął i opracował ciekawy, aktualny i ważny temat. Zaproponowana metodyka projektu zakładająca przydatność MR w grupie pacjentek z rakiem endometrium dobrze świadczy o naukowym przygotowaniu Autora. Celowe jest, aby poszerzyć obserwacje zwiększając grupy badanych. Temat rozprawy doktorskiej wybrany został w sposób przemyślany i ma charakter pragmatyczny. Nie dopatrzyłam się błędów. Wymagającym wyjaśnienia jest użyte przez Autora sformułowanie „obrazy radiologiczne” w odniesieniu do obrazów badania MR. Badanie MR jest badaniem, w którym nie wykorzystuje się jako nośnika informacji promieni rentgenowskich. MR jest metodą obrazowania a nie metodą radiologiczną. Poprawnym określeniem wydaje się być: ocena obrazów MR z wykorzystaniem oprogramowania stacji Syngovia 1. Jednakże ta uwaga nie wpływa na ocenę całej pracy.

Na podstawie przedstawionej mi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych przygotowanej przez lek. Jaromira Patryka Kargola stwierdzam, że stanowi ona samodzielną i dobrze przygotowaną pracę badawczą.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Jaromira Patryka Kargola: „Ocena stopnia zaawansowania oraz próba określenia stopnia złośliwości raka endometrium z wykorzystaniem metod rezonansu magnetycznego”, odpowiada w pełni wymogom prac doktorskich i spełnia wszystkie warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.Dz.U. z 2022r, poz.574 ze zm.).u o które można ubiegać się o tytuł naukowy doktora nauk medycznych.

Z tego też względu przedkładam wniosek do Rady Dyscyplin Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na wysoką wartość merytoryczną i praktyczną dysertacji oraz jej nowatorski charakter wnoszę o jej wyróżnienie zgodnie z kompetencjami Rady Dyscyplin Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Kierownik Zakładu Radiologii Ogólnej i Pediatricznej

Katedry Radiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Prof. dr hab. n. med. Urszula Zaleska-Dorobisz

KIEROWNIK
KATEDRY RADIOLOGII OGÓLNEJ I PEDIATRYCZNEJ
Wrocławskiego Szpitala Klinicznego
im. Józefa Ranka-Radeckiego we Wrocławiu
prof. dr hab. Urszula Zaleska-Dorobisz