



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

ZAKŁAD DIAGNOSTYKI LABORATORYJNEJ
I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ WIEKU ROZWOJOWEGO

Warszawa, 20.01.2025

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Gajewskiej
pt.: „ZASTOSOWANIE OCENY STREF ORGANIZATORÓW JĄDERKOTWÓRCZYCH
(AgNOR *ang. argyrophilic nucleolar organizer region*)
W OSTRYCH BIAŁACZKACH”

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, a w szczególności ostre białaczki to bardzo niejednorodna grupa chorób. Mimo coraz bardziej nowoczesnych i specjalistycznych metod diagnostycznych rozpoznanie, różnicowanie, klasyfikacja pacjenta do grupy ryzyka, a także ocena wznowy w wielu przypadkach sprawiają trudności i stanowią wyzwanie, zarówno dla lekarza, jak i dla diagnosty.

Nowych możliwości diagnostycznych poszukuje się ciągle. Są one coraz bardziej precyzyjne, ale też bardziej skomplikowane, wymagające odpowiedniego sprzętu i fachowej wiedzy, a także kosztowne.

Z tego powodu dobór tematyki doktoratu dotyczący oceny zastosowania znanego od wielu lat badania, jakim jest ocena stref organizatorów jąderkotwórczych, które nie wymaga ogromnych nakładów sprzętu i odczynników, a może wspomóc podstawową diagnostykę hematologiczną, jest jak najbardziej słuszny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska to cykl trzech oryginalnych publikacji. Zostały one opublikowane w 2022 roku w czasopismach o sumarycznym współczynniku wpływu IF 5,626, całkowita liczba punktów MNiSW wyniosła 160. Jedno z czasopism (Diagnostics) jest zaliczane do Q1-pierwszego kwartylu czasopism w Journal Citation Reports, Central European Journal of Immunology jest już jednak w Q4, a Lekarz Wojskowy jest nieklasyfikowany w bazie JCR. Tak więc, dwa czasopisma nie są wiodącymi w dziedzinie. We wszystkich pracach doktorantka jest pierwszym autorem, co wskazuje na Jej kluczową rolę i zaangażowanie w przeprowadzenie badań, powstanie prac i ich publikację.

Rozprawa ma układ typowy dla prac składających się z cyklu opublikowanych wcześniej artykułów. Składa się z 78 stron, które otwiera strona tytułowa oraz spis włączonych do cyklu publikacji. Są one w całości dołączone na końcu rozprawy. Poza tym jak każda rozprawa zawiera wstęp, cele, materiał i metody, omówienie wyników i dyskusję, wnioski i bibliografię. Dołączone są także streszczenia po polsku i angielsku oraz objaśnienia skrótów stosowanych w pracy.

Wstęp jest dosyć krótki, ale bardzo treściwy i zawiera wszystko co jest potrzebne do wprowadzenia w tematykę badania. Przedstawiona jest bardzo dokładnie zasada badania,



WYDZIAŁ
LEKARSKI
WUM

ul. Żwirki i Wigury 63a
02-091 Warszawa
www.zdl.wum.edu.pl

tel.: +48 22 317 95 11, 317 96 29
faks: +48 22 31 79 952
zdl@wum.edu.pl

historia jego zastosowania, a także przykłady prac wykorzystujących to badanie w różnych jednostkach chorobowych. Jak wynika ze wstępu, ocena stref organizatorów jąderkowych jest badaniem znanym od bardzo wielu lat, które wraz z dostępem nowych metod wyszło z użycia. Zabrakło mi we wstępie wytłumaczenia dlaczego doktorantka wróciła do tego badania. Co sprawiło, że stwierdziła, że warto jeszcze raz przyrzeć się zastosowaniu tej techniki w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego. Jakże były przestanki do wypełnienia luki, o której wspomina doktorantka na końcu wstępu?

Cele rozprawy określone są jasno i precyzyjnie.

Materiał kliniczny wykorzystany w badaniu jest opisany odpowiednio. Kryteria przyjęte do wyboru grup badanych zostały określone w sposób pozwalający na wybór jednolitych grup. Minusem są niezbyt liczne grupy badane, szczególnie w publikacji nr 3. W publikacjach nr 1 i 2 po podziale na AML i ALL liczebność grup nie jest porównywalna i także niezbyt wysoka, nie mówiąc już o dalszym podziale na grupy wg kryterium FAB, gdzie w grupie M0 jest 5 przypadków, a w grupie M5 3.

Metodyka jest opisana bardzo dobrze, w pełni daje możliwość powtórzenia badania. Sposób opisu oceny preparatów pod mikroskopem wraz z ilustrującymi to zdjęciami może stanowić wzorzec dla chcących nauczyć się wykonywać to badanie.

Sporym minusem w metodyce, a potem w wynikach i dyskusji jest niewłaściwe, nieprofesjonalne określanie badanych parametrów. W badaniach laboratoryjnych nie oznacza się „poziomów”. Już same jednostki wskazują nam na specyfikę oznaczanego parametru. W przypadku hemoglobiny oznaczane jest tylko i wyłącznie jej stężenie ($g\% = g/dl$), w przypadku krwinek białych lub płytek oznaczamy liczbę komórek na litr lub na mikrolitr. W rozprawie naukowej powinno używać się określeń prawidłowych, a nie potocznych.

Wyniki poszczególnych publikacji przedstawione są w sposób bardzo dokładny. Nie jest jednak konieczne pokazywanie tych samych liczb trzykrotnie (w tabelkach, w tekście pracy, na wykresach). Tabele i wykresy są czytelne, ale opisy pod tabelkami i rycinami powinny być napisane w taki sposób, aby mogły być one jasne bez czytania treści rozprawy. Nie przy wszystkich rycinach jest to możliwe. Zabrakło odniesień w tekście do tabel i wykresów.

W publikacji nr 1 doktorantka koreluje wskaźniki AgNOR w ostrych białaczkach z podstawowymi parametrami laboratoryjnymi i niektórymi bardziej specjalistycznymi np. obecność chromosomu Ph. 4 klasyfikacja chorób rozrostowych układu krwiotwórczego WHO, która obowiązywała w 2022, w momencie powstawania prac, przy różnicowaniu AML kładzie nacisk najpierw na zmiany genetyczne, a w przypadku ALL na fenotyp komórek blastycznych. Czy wyniki takich badań były korelowane ze wskaźnikami AgNOR? Jeżeli tak, to jakie były wyniki? A jeśli nie, to czy w celu wykazania przydatności badania nie warto porównać oceny stref organizatorów jąderkotwórczych z aktualnie wykonywanymi testami specjalistycznymi? Dlaczego za punkt odcięcia dla odsetka blastów przyjęto dla krwi i szpiku 15% lub 20% i 70% lub 50% (odpowiednio w ALL i AML)?

W przypadku publikacji nr 2 w omówieniu wyników i dyskusji doktorantka pisze, cytując: „Analiza wskaźników AgNOR w ostrych białaczkach na dużo większych grupach chorych w odniesieniu do określonych zaburzeń cytogenetyczno-molekularnych mogłaby wzbogacić spektrum spojrzenia na te choroby i umożliwić kwalifikację pacjenta do określonej grupy ryzyka bez potrzeby wykonywania trudnych, specjalistycznych badań.” - koniec cytatu. Czy na podstawie wykonanej pracy doktorantka uważa, że rzeczywiście jest taka możliwość, że ocena stref organizatorów jąderkotwórczych umożliwi rezygnację z badań specjalistycznych, jakich?



Wnioski odpowiadają celom badania. Warte podkreślenia jest, iż rozdziały wyniki, omówienie wyników i dyskusja oraz wnioski zawierają w treści dokładnie to co powinny. Często w pracach doktorskich treści przedstawiane w tych rozdziałach są wymieszane, a wnioski są powtórzeniem wyników. Tutaj doktorantka ustrzegła się tego błędu.

Pod względem edytorskim praca przygotowana jest wzorowo. Napisana poprawnym językiem polskim. Literówki czy podwójne spacje zdarzają się sporadycznie. W paru miejscach zabrakło jedynie zastosowania indeksu górnego i symbolu przy podawanej jednostce. Ogólnie jestem pod wrażeniem dbałości o formę.

Podsumowując: przedstawiony cykl publikacji stanowi próbę znalezienia badania umożliwiającego wprowadzenie prostego i taniego testu do panelu różnicowania ostrych rozrostów zarówno przy rozpoznaniu, jak i potem przy monitorowaniu leczenia i ewentualnych wznów. Z punktu widzenia wszystkich zajmujących się diagnostyką tych złożonych i różnorodnych jednostek chorobowych jest to bardzo cenna próba. Czy doktorantka uważa wnioski ze swoich badań na tyle istotne, że podejmie próbę kontynuacji i wykazania istotności wykonywania badania na większej liczbie pacjentów? Czy raczej należy uznać, że nie ma przesłanek do prowadzenia dalszych badań i ocena stref organizatorów jąderkotwórczych raczej nie będzie badaniem stosowanym rutynowo do diagnostyki ostrych rozrostów?

Pomimo kilku uwag krytycznych uwzględnionych w powyższej recenzji, uważam, że rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Gajewskiej, zawiera oryginalne wyniki badań i spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, zgodne z aktualnie obowiązującą Ustawą (art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U. z 2023 poz. 742). Kieruję zatem wniosek do Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. Małgorzaty Gajewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Anna Stelmaszczyk-Emmel
Anna Stelmaszczyk-Emmel
DIAGNOSTA LABORATORYJNY
Laboratoryjnej diagnostyki medycznej
Laboratoryjnej hematologii medycznej