PODPIS ZAUFANY
ANNA
SOWA-STASZCZAK
29.07.2026 13:03:48 GMT+0200
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Prof. dr hab. n. med., Anna Sowa-Staszczak

Katedra i Klinika Endokrynologii , UJCM

W Krakowie

Krakow, 28.07.2026

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Moniki Wójcik-Giertuga w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne pt.:

„Ocena zaburzeń układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych z nowotworami neurendokrynnymi układu pokarmowego (GEP-NEN- gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms)"

Promotor: prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

Promotor pomocniczy: dr n. med. Anna Malczewska-Herman

Zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna to postaci kliniczne żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), która uważana jest za drugą co do częstości przyczynę zgonu u chorych z rozpoznaniem nowotworów złośliwych. Wciąż poszukuje się skutecznych biomarkerów, wskazujących na rozwój ŻChZZ u pacjentów onkologicznych. Nowotwory neuroendokrynne (NENs), szczególnie te zlokalizowane w trzustce, cechuje nasilona ekspresja czynników proangiogennych oraz bogate unaczynienie guza. Może również dochodzić do rozwoju ŻChZZ, często o nietypowej lokalizacji. Patogeneza zakrzepicy w NENs pozostaje jednak niejasna. Brakuje również zaleceń dotyczących stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u tych pacjentów. W związku z tym Doktorantka podjęła się analizy, której celem była ocena zastosowania klinicznego wybranych parametrów krzepnięcia i fibrynolizy we krwi, a także skal oceny ryzyka ŻChZZ w pacjentów z NEN.

Rozprawa doktorska lek. med. Moniki Wójcik-Giertuga podejmuje więc bardzo ważny i aktualny temat badawczy, dodatkowo w bardzo specyficznej grupie chorych, jakimi są pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi.

Przedstawiona do recenzji praca została przygotowana w Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach. Na osiągnięcie naukowe lekarz Moniki Wójcik-Giertuga, stanowiące podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, składają się dwie spójne tematycznie i bezpośrednio związane z tematem pracy badawczej publikacje naukowe opublikowane w czasopismach z listy Journal Citation Reports:

1. Tytuł: The Risk of Venous Thromboembolism in Neuroendocrine Neoplasms

Autorzy: Monika Wójcik-Giertuga, Anna Malczewska-Herman, Beata Kos-Kudła

Czasopismo: Cancers (Basel). 2023 Nov 20;15(22):5477.

DOI: 10.3390/cancers15225477

Impact Factor: 4,5

Punkty MNiSW: 200 pkt

2. Tytuł: The Clinical Utility of Selected Coagulation Parameters in Predicting the Risk of Venous Thromboembolism in Neuroendocrine Tumours: A Prospective, Single-Centre Study

Autorzy: Monika Wójcik-Giertuga, Anna Malczewska-Herman, Arkadiusz Orzeł, Beata Kos-Kudła

Czasopismo: Cancers (Basel). 2025 Oct 22;17(21):3405.

DOI: 10.3390/cancers17213405

Impact Factor: 4,4

Punkty MNiSW: 140 pkt

Spośród prac włączonych do rozprawy doktorskiej jedna ma charakter przeglądowy, druga stanowi artykuł oryginalny. Łączny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* dla powyższych publikacji wynosi 8.9. Łączna suma punktów MNiSW: 340. W obu publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Znaczący udział Doktorantki w powyższych publikacjach potwierdzają oświadczenia współautorów. Wartość merytoryczna przedstawionych prac została pozytywnie oceniona przez recenzentów w procesie publikacyjnym w uznanym międzynarodowym czasopiśmie naukowym.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 90 stron, z podziałem na spis treści, wykaz skrótów, wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej, wykaz tabel i rycin, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusje, ograniczenia pracy oraz

wnioski. Pozostałe sekcje to wykaz piśmiennictwa, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim. Ponadto, do pracy załączono kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy oraz oświadczenia współautorów publikacji.

Publikacje, będące przedmiotem rozprawy doktorskiej zawarte są na łącznie 34 stronach, do pierwszej z nich dołączony jest wykaz 56 pozycji piśmiennictwa a do drugiej - 57 pozycji.

Wstęp

Doktorantka przedstawia informacje dotyczące choroby zakrzepowo-zatorowej, której znanym czynnikiem ryzyka jest choroba nowotworowa. Wystąpienie ŻChZZ w przebiegu procesu nowotworowego pogarsza rokowanie chorych i stanowi drugą, co do częstości przyczynę zgonu u chorych onkologicznych. Doktorantka w sposób przejrzysty przedstawia powikłania ŻChZZ, przyczyny powstawania zakrzepicy oraz potencjalne biomarkery. Odnosi się również do działań zapobiegawczych z przeprowadzeniem dokładnej oceny ryzyka ŻChZZ. Następnie odnosi się do możliwości wystąpienia ŻChZZ u pacjentów z NENs.

Całość opracowana jest bardzo przejrzyście, każdy fragment jest umocowany w przytaczanej literaturze. Wstęp zawiera wyczerpujące informacje, rzeczowo wprowadzające osobę czytającą w podjęty temat.

Założenia i cele pracy

Doktorantka odnosi się do pacjentów z NENs jako potencjalnej grupy z zaburzeniami układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju ŻChZZ.
Prawidłowo formułuje pięć celów pracy uwzględniających częstość występowania ŻChZZ w grupie pacjentów z NENs i grupie kontrolnej, ocenę wybranych parametrów krzepnięcia i fibrynolizy, ocenę zależności tych parametrów od lokalizacji ogniska pierwotnego, stopnia zaawansowania klinicznego, czynności hormonalnej guza, progresji choroby czy zastosowanego leczenia. Ponadto oceniających użyteczność skal oceny ryzyka ŻChZZ w przewidywaniu jej wystąpienia u chorych z NENs i wpływu wystąpienia ŻChZZ na przeżycie.

Materiał i metody

Analizie poddano 99 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem NEN G1 lub G2 trzustki lub jelita cienkiego (z przewagą NEN trzustki), hospitalizowanych w

Klinice Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych w Katowicach. Grupa kontrolna obejmowała 47 zdrowych ochotników. Badanie było zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną. Większość pacjentów miało guz hormonalnie nieczynny. W przypadku chorych z rozsianą chorobą, przerzuty występowały przede wszystkim w węzłach chłonnych, nieco rzadziej w wątrobie. U większości pacjentów nie stosowano leczenia, natomiast w przypadku konieczności jego zastosowania były to głównie analogi somatostatyny. U większości pacjentów nie stwierdzono progresji choroby.

U pacjentów oceniono wybrane parametry krzepnięcia i fibrynolizy, a następnie skorygowano je z wybranymi zmiennymi, takimi jak dane dotyczące przeżycia, skala sprawności ECOG, lokalizacja ogniska pierwotnego, stopień zaawansowania klinicznego, czynność wydzielnicza, stężenie wybranych markerów NEN (CgA, serotoniny, 5-HIAA), występowanie progresji choroby oraz rodzaju stosowanego leczenia. Następnie oceniono związek badanych parametrów krwi ze skalami oceny ryzyka ŻChZZ. U pacjentów wykonano ponadto USG żył kończyn dolnych.

Zastosowane metody analizy klinicznej, materiał badawczy, jak i użyte metody statystyczne są właściwe i odpowiednio dobrane.

Wyniki badań

Doktorantka przedstawia wyniki swojej pracy odnosząc się do występowania zdarzeń żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i ryzyka zakrzepowo-zatorowego. W momencie rozpoczęcia badania zdarzenia ŻChZZ obserwowano u 10% pacjentów. Większość zdarzeń wystąpiła do 6 miesięcy od rozpoznania choroby nowotworowej i obejmowały przede wszystkim zakrzepicę żył głębokich, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, ich współwystępowanie, zakrzepicę żyły śledzionowej i wrotnej, które występowały przede wszystkim u pacjentów bez leczenia, z NEN trzustki. Łącznie było to 10 osób. Najczęstszą manifestacją ŻChZZ była zakrzepica guza, która stanowiła 60% wszystkich incydentów ŻChZZ. Oceniano również parametry krzepnięcia i fibrynolizy we krwi, takie jak: D-dimery, fibrynogen, PLT, aktywność antytrombiny III oraz czynnik tkankowy. Nie zaobserwowano różnic między lokalizacją ogniska pierwotnego w wątrobie i trzustce w większości parametrów, jedynie w przypadku aktywności antytrombiny III była ona wyższa przy NEN trzustki. Pacjenci z progresją choroby wykazywali wyższe stężenie fibrynogenu. Pacjenci z chorobą przerzutową mieli niższe aktywności AT-III w porównaniu z osobami bez przerzutów oraz wyższe stężenia czynnika tkankowego TF. Niższe aktywności AT-III obserwowano też u pacjentów stosujących analogi somatostatyny. Nie obserwowano statystycznych różnic w stężeniu TF w zależności od

stosowanego leczenia. Dodatkowo przeprowadzono również korelację między parametrami krzepnięcia a wybranymi parametrami klinicznymi, takimi jak wiek, skala ECOG, stopień zaawansowania klinicznego, rozmiar guza, przerzuty, CgA, serotonina, kwas 5-hydroksyindolooctowy. Najwięcej korelacji występowało przy analizie D-dimerów i dotyczyły one: wieku, skali ECOG, stopnia zaawansowania klinicznego, wielkości guza, przerzutów zarówno węzłowych, jak i odległych oraz CgA. Przeprowadzono również analizę przeżycia oraz użyteczności wybranych skal oceny ryzyka ŻChZZ w przewidywaniu jej występowania. Na podstawie analizy ROC żadna z badanych skal ryzyka ŻChZZ nie uzyskała wartości AUC wskazującej na jej wystarczającą kliniczną użyteczność w różnicowaniu chorych z niekorzystnym rokowaniem. Spośród nich jedynie skala ONCOTEV wykazała AUC na poziomie 0,68 ±0,05. Jednak wyższa punktacja w skali Khorany i Vienna CATS wiązały się z krótszym przeżyciem w NENs.

Wyniki przedstawione są w sposób przejrzysty, nie budzący wątpliwości interpretacyjnych, dodatkowo podkreślający parametry wykazujące istotność statystyczną. Drobna uwaga- bardzo drobne litery na ryc. 3.

Dyskusja

Doktorantka przedstawia wyniki swoich analiz i odnosi je do danych literaturowych. Według nich najczęściej zdarzenia ŻChZZ występują przy lokalizacji NEN w trzustce oraz w wyższych stadiach zaawansowania klinicznego nowotworu i są szczególnie zwiększone w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy od rozpoznania choroby. To pokrywa się z wynikami uzyskanymi przez Doktorantkę. Dodatkowo zakrzepica guza, występująca w badanej grupie wiązała się z gorszym przeżyciem. Istnienie zakrzepicy guza wiąże się z wdrożeniem odpowiedniego postępowania terapeutycznego. W badaniu wykazano również, podobnie jak w przypadku innych nowotworów, że D-dimery i fibrynogen korelują z progresją choroby. Ponadto stwierdzono, że podwyższone stężenie serotoniny dodatnio koreluje z liczbą płytek krwi, a zwiększona ich liczba również wiąże się z gorszym przeżyciem. Z kolei aktywność AT-III była istnienie niższa u pacjentów z chorobą przerzutową, w porównaniu do pacjentów bez przerzutów, a także niższa przy lokalizacji NEN w jelicie cienkim i u osób z podwyższonym stężeniem serotoniny. Pacjenci w trakcie leczenia SSA mieli niższe aktywności AT-III w porównaniu do pacjentów bez leczenia. Natomiast wzrost stężenia TF wiąże się z gorszym przeżyciem u pacjentów z NEN, a jego rola w różnych nowotworach złośliwych, w tym NEN, wymaga dalszych badań.

Doktorantka ma świadomość ograniczeń swojej pracy. Są to przede wszystkim liczebność grupy ze zdarzeniami zakrzepowymi, która mogła mieć wpływ na moc statystyczną uzyskanej analizy. Kolejne ograniczenia dotyczą analizy przeżycia z nieznaną przyczyną zgonu czy braku danych o długoterminowym przeżyciu z medianą czasu obserwacji wynoszącą 12 miesięcy. Ponadto istnieje możliwość niedoszacowania bezobjawowych przypadków ZP oraz wpływ zastosowanego leczenia na wybrane parametry. To wszystko wskazuje na potrzebę dalszych badań w tym obszarze.

Wnioski

Podsumowanie pracy stanowi 7 zwięzłych i zrozumiałych wniosków, które są odpowiedzią na założone cele. W redagowaniu wniosków można by było dodatkowo wziąć pod uwagę odpowiedź na trzeci cel pracy, dotyczący zależności pomiędzy parametrami krzepnięcia i fibrynolizy a czynnikami klinicznymi związanymi z NENs, jednak Doktorantka bardzo szczegółowo przedstawia ten problem w wynikach i omówieniu.

Piśmiennictwo obejmuje 85 publikacji, z tego 32 pozycje uwzględniają publikacje od roku 2020. Przytoczone piśmiennictwo jest dobrane we właściwy sposób, umożliwiając prowadzenie rzeczowej dyskusji.
Streszczenie jest wypunktowaniem najważniejszych aspektów pracy w języku polskim i angielskim.

W przedstawionej do recenzji pracy pojawiło się kilka drobnych błędów i przeoczeń, nie wpływających jednak na jakość pracy.
W wykazie skrótów Doktorantka nie wyjaśniła oznaczenia „ZZŻP", którym to skrótem przy omawianiu wyników się posługuje, a także skrótu 5-HIO, którym w tabeli VII się posługuje.
Nie do końca zrozumiałe jest wyjaśnienie grupy pacjentów leczonych w tabeli 1.
Wyszczególniono tam 4 podpunkty: bez uprzedniego leczenia, SSA, leczenie ukierunkowane molekularnie i chemioterapia CAPTEM. Przedstawione liczby nie sumują się w całkowitą liczbę osób wchodzących w skład grupy badanej (55 / 63 NEN trzustki i 35 / 36 NEN jelita cienkiego).

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Moniki Wójcik-Giertuga stanowi wartościowe opracowanie naukowe dotyczące istotnego problemu w zakresie zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi. Autorka wykazała się

umiejętnością samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych, właściwego doboru metod badawczych, przeprowadzenia analizy uzyskanych wyników oraz ich krytycznej interpretacji w odniesieniu do aktualnego stanu wiedzy. Rozprawa wnosi nowe i wartościowe informacje w zakresie analizowanej problematyki. Uzyskane wyniki mają zarówno znaczenie poznawcze, jak i potencjalne implikacje praktyczne, a także mogą stanowić podstawę do prowadzenia dalszych badań w tym zakresie. Całość pracy świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki oraz jej przygotowaniu do samodzielnej działalności badawczej.

Uważam, że rozprawa spełnia warunki wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lek. med. Moniki Wójcik-Giertuga do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Anna Sowa-Staszczak