

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr inż. Kornelii Łach

**pt: „Diagnostyka spektroskopowa guzów niskozróżnicowanych drobnookrągło-
komórkowych u dzieci”.**

Zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego i powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy mgr inż. Kornelii Łach mam zaszczyt przedstawić swoją opinię.

Nowotwory pediatryczne stanowią około 1% nowotworów dorosłych. W Polsce przy aktualnej populacji dzieci i młodzieży w wieku 0 – 18 lat stwierdza się około 1200-1300 nowych zachorowań rocznie. Nowotwory dziecięce wykazują duże zróżnicowanie histologiczne oraz lokalizacje ogniska pierwotnego. Klasyfikowane są wg ICCC: International Classification of Childhood Cancer. Najczęściej występują ostre białaczki - ok 30%, na drugim miejscu guzy ośrodkowego układu nerwowego – ok. 16%; podobnie chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze. Mięsak Ewinga (ES) reprezentuje grupę nowotworów kości, które stanowią ok. 6-7%. Wyleczalność wszystkich nowotworów dziecięcych aktualnie wynosi ok 80% jednak w guzach litych zdecydowanie niżej. 5-cio letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) osiąga 60-65% dla ES w postaci zlokalizowanej oraz zaledwie 20-30% w postaci rozsianej. W Meduloblastoma (MB) rokowanie uzależnione jest od stopnia zaawansowania klinicznego choroby oraz grupy ryzyka zależnej nie tylko od rozległości zmiany, ale także od molekularnych czynników ryzyka. Najtrudniej leczyć się dzieci < 3rż i w sytuacjach, gdy po zabiegu resztkę guza pozostaje. Ważnym zatem kierunkiem w obu tych nowotworach jest poszukiwanie nowych metod skutecznej terapii, dostosowanej do czynników ryzyka tych chorób. Stopień klinicznego zaawansowania nowotworu związany z czasem rozpoznania choroby jest równie istotnym czynnikiem rokowniczym. Nowotwory dziecięce cechują się wysokim indeksem proliferacyjnym, dlatego szybko dochodzi do rozsiewu choroby co zdecydowanie ogranicza możliwość skutecznego leczenia. Dlatego też istotne jest

poszukiwanie nowych szerszych metod diagnostycznych. Doktorantka mgr inż. Kornelia Łach przedstawiła hipotezę możliwości wykorzystania widm spektroskopowych jako potencjalnego narzędzia diagnostycznego i markera w dwóch pediatrycznych nowotworach – Ewing sarcoma (ES) – guza kości i Meduloblastoma (MB) – guza ośrodkowego układu nerwowego. W klasycznej diagnostyce medycznej włączyła wiedzę z dziedziny nauk fizycznych, biochemicznych i bioinformatycznych. Temat podjęty przez Doktorantkę jest ważny, w pełni uzasadniony, podkreślony własnymi publikacjami w czasopismach o wysokim *IF*, w których jest współautorem (4 publikacje w latach 2017 – 2018) i dwóch, w których jest pierwszym z roku 2023 r. Należy podkreślić, że do czasu tych publikacji nie było doniesień dotyczących takiej analizy w onkologii pediatrycznej. Świadczy to o przemyślanym wyborze tematu i dobrym warsztacie badawczym. Zaplanowane badania są jak najbardziej aktualne, poznawcze i praktyczne. U dzieci stwarzają możliwości szybszej diagnostyki, a tym samym włączenia wcześniejszego skutecznego leczenia z ograniczeniem odległych następstw terapii.

Przedłożona mi do oceny praca mgr inż. Kornelii Łach liczy 125 stron i posiada typowy układ stosowany w rozprawach doktorskich z podziałem na: wprowadzenie, cel pracy, 5 rozdziałów dotyczących metod badawczych, charakterystyki omawianego materiału, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo i streszczenie w języku polskim i angielskim oraz wykaz skrótów zastosowanych w tekście.

Praca zredagowana jest bardzo starannie, ma czytelną szatę graficzną. Wyniki badań zostały przedstawione w 22 tabelach i 36 wykresach.

We wstępie, Doktorantka przedstawia epidemiologię i charakterystykę nowotworów pediatrycznych oraz uzasadnia możliwość zastosowania spektroskopii w podczerwieni FTIR oraz spektroskopii Ramana w diagnostyce nieinwazyjnej zmian w strukturze molekularnej komórki nowotworowej i tkanek zdrowych. Opierając się na własnych publikacjach przedstawia argumenty przemawiające za wyborem tematyki dysertacji.

Cel pracy wynika z przeprowadzonych wcześniej pilotażowych i częściowo opublikowanych analiz oraz praktycznego zastosowania proponowanych badań. Sformułowany jest klarownie, rzeczowo co świadczy o dojrzałości badawczej Doktorantki w tym zakresie. Podkreślam poznawczy i praktyczny aspekt badań jak: ocena guza oraz składu biochemicznego w podtypach histopatologicznych MB oraz ich powiązanie z obecnością przerzutów i potencjalnym zagrożeniem nawrotu choroby, co miałoby znaczenie w zaplanowaniu odpowiedniego leczenia.

W rozdziale 1 Doktorantka przedstawia szczegółowo możliwości zastosowania spektroskopii absorpcyjnej w podczerwieni (FTIR) i spektroskopii rozproszenia ramanowskiego w onkologii pediatrycznej a w rozdziale 2 charakterystykę badanych nowotworów: ES i MB. Podkreśla skutki późnego rozpoznania wynikającego z obrazu tzw. „maski zapalnej” lub „maski bólowej” nowotworu i opóźnionego zgłaszania się do lekarza. Zastosowane w/w metody badawcze odróżniają tkankę chorą od zdrowej: co ma istotne znaczenie dla wczesnego rozpoznania choroby, gdy zmiany nie są widoczne jeszcze w badaniu histopatologicznym, ocenie guza resztkowego – nie zawsze możliwego do usunięcia nieokaleczającego i podjęcia decyzji o zabiegu, gdy nowotwór nadal pozostaje aktywny. A wykonane wówczas badanie PET/CT/MR nie zawsze potrafi odróżnić tkankę chorą od zdrowej. Uzyskana informacja w tym badaniu pozwala na podjęcie poważnych decyzji chirurgicznych i neurochirurgicznych. Istotną jest także wiedzą dla monitorowania przebiegu leczenia i konieczności wykonania ewentualnych zabiegów okaleczających.

Wyniki badań Doktorantka przedstawia w rozdziale 4 - analizę spektralną widm FTIR, istotne przypisanie charakterystycznych pasm w poszczególnych podtypach histopatologicznych guza i tkanki zdrowej. Ma to znaczenie dla odpowiedzi czy badana tkanka na określonym etapie leczenia jest nacieczona nowotworem czy nie. Implikuje to dalsze postępowanie terapeutyczne (intensyfikacja leczenia, zabieg chirurgiczny).

Na tym etapie nasuwają mi się pytania:

Czy można wyjaśnić w bardziej zrozumiały sposób – wykres 1 str. 32 – widma FTIR co oznacza: *średniej złośliwej tkanki nowotworowej mózgu i średniej grupy kontrolnej*

Czy różnice odnotowane w widmach FTIR pasma amidu I w podtypach w porównaniu z grupą kontrolną mają cechy istotności statystycznej. Ta analiza jest ciekawa, bo pokazuje zmiany w komórce po transformacji nowotworowej. Najpewniej także ma znaczenie kliniczne dla pacjenta.

Str. 45 Ciekawe i przydatne dla pacjenta są wyniki analizy dynamiki absorpcji, które odróżniają MB od tkanki zdrowej i mogą być przydatne w ustaleniu wznowy/progresji

Str. 48 – podkreślam, że Doktorantka sama krytycznie odnosi się do wyniku, w którym widmo tkanek od osób chorych maleje a dla grupy kontrolnej rośnie lub jest stałe. Konieczna byłaby w tym momencie większa liczbowo grupa kontrolna

Str. 54 – interesujące są dywagacje: czy analizowane zmiany w guzie pierwotnym są inne, gdy pierwotnie choroba jest rozsiana czy i jak uwidocznione zmiany mogą sugerować możliwość wystąpienia przerzutów i rozsiania choroby. Podobnie ciekawa obserwacja dla tab. 12 i wykresu 15. Obecność pików charakterystycznych dla przerzutu, gdy jeszcze w badaniu

obrazowym tego nie widać. Może mieć to znaczenie predylekcyjne i rokownicze dla pacjenta i sugerować sposób leczenia w tym momencie.

W analizie ważna ocena składu biochemicznego (białka, lipidy kwasy nukleinowe). Ciekawy tryptofan, który ułatwia kwalifikację podtypu desmoplastycznego w Meduloblastoma.

Uzyskane wyniki zostały omówione szeroko w Dyskusji. Autorka wykazała bardzo dobrą znajomość przedmiotu, obiektywizm w ocenie wyników i wyprowadzaniu wniosków.

Uważam, że niektóre elementy teoretyczne mogły znaleźć się we wstępie dysertacji.

Wnioski powinny odpowiedzieć na zadane cele. Według mojej opinii są za długie, zawierają elementy wyników, wobec czego proponuję sformułowanie ich krótszej wersji. Najlepiej ujęte zostały w ostatnim akapicie tego rozdziału.

Moje uwagi i zapytania

Omawiając epidemiologię proponowałabym powołać się na nowsze piśmiennictwo np. Onkologia i Hematologia Dziecięca, PZWL 2021, str. 441 – 485, 664-687, cytowane w dysertacji publikacje dotyczące tego zagadnienia pochodzą z 2011,2013, 2017 r.

W rozdziale 2.2.1 str. 17: w uzasadnionych sytuacjach stosuje się napromienianie < 3 rż. Doktorantka pisze, że nie stosuje się.

Str. 18 zastąpiłabym leukocytozę podwyższona liczba krwinek białych oraz nie używa się obecnie sformułowania tomografia rezonansu magnetycznego tylko rezonansu magnetycznego /tomografii komputerowej.

Str.19 - 2.2.2. zdanie w nawiasie niezręczne – zrezygnowałabym z tej informacji lub napisała – ocena martwicy guza.

W rozdziale tym odniosłabym się do w/w książki Hematologia i Onkologia Dziecięca z 2021 r.

Jakie były warunki pobierania materiału „w strefie poza obszarem naciekania nowotworu” inna kość? Gdzie nie było nowotworu, w pobliżu guza pierwotnego? Czy zmiana ta była

oceniana histopatologicznie czy tylko spektroskopowo, jeśli była to inna kość czy rodzice musieli wyrażać dodatkową zgodę na pobranie materiału?

Tab.2 pacjenci 13,20,21,27 – jeśli nie było remisji całkowitej - RC to pacjent zgodnie z definicją medyczną miał progresję a nie wznowę.

Str 43 – „grupa kontrolna znajduje się.....” to chyba nie jest wynik, ale sugestia że grupa kontrolna jest za mała. Czy wg Doktorantki może sugerować to fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne wyniki

Sugestia ogólna – dobrze byłoby, żeby przynajmniej dla grupy kontrolnej użyty był zawsze kolor czerwony na wykresach/rycinach

Proponuję, żeby wszystkie użyte skróty znalazły się w spisie, nawet jeśli rozwinięte są w treści.

Czy jest różnica istotna statystycznie w analizie biochemicznej w guzie pierwotnym, gdy są przerzuty wyjściowo i pojawiają się później. Może to być ważny aspekt w zaplanowaniu mniej lub bardziej intensywnego leczenia. Czy wszystkie dzieci w tym aspekcie były zbadane. Czy wszystkie dzieci miały wystarczający czas do oceny przerzutów?

Oceniając rozprawę doktorską nie mam zastrzeżeń merytorycznych odnośnie do założeń, celu podjętych badań i zastosowanych metod badawczych.

Przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Ma charakter poznawczy i duże implikacje kliniczne dla indywidualnego pacjenta. Jest to nowatorska praca w Polsce i jedna z nielicznych na świecie. W oparciu o uzyskane wyniki Autorka potwierdziła na własnym materiale założoną hipotezę. Badania wykonywała perfekcyjnie i dużą starannością interpretacyjną. I jest to jej osobisty wkład w rozwój badań w tej dziedzinie. Jako klinicysta – onkolog dziecięcy jestem pełna uznania i wierze, że badania będą kontynuowane, aby wkrótce stały się częścią standardowego procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Jeszcze raz chciałabym podkreślić, że praca ma charakter oryginalny, nowatorski i zasługuje w pełni na wyróżnienie. I o taką nagrodę wnioskuję.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego pozytywną recenzję pracy z wnioskiem o dopuszczenie mgr inż. Kornelii Łach do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n.med. Bernarda Kazanowska

Prof. dr hab. med. Bernarda Kazanowska
Specjalista pediatrii, hematologii
i onkologii dziecięcej
2713126