

Katedra i Klinika
Neurologii Dziecięcej
SUM w Katowicach

40-752 Katowice,
ul. Medyków 16

Kierownik Kliniki
dr hab. n. med. Justyna Paprocka
Profesor Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
tel.: (+48 32) 207-16-01

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32)207-16-00

fax: (+48 32) 207-16-15
neurdziec@sum.edu.pl

Recenzja

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. med. Julity Borkowskiej pt. „ Czynniki rozwoju podwyściółkowych gwiazdziaków olbrzymiokomórkowych u pacjentów pediatrycznych ze stwardnieniem guzowatym”.

Podwyściółkowe gwiazdziaki olbrzymiokomórkowe (*Subependymal Giant Cell Astrocytoma, SEGA*) pojawiają się u około 20% pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (*Tuberous Sclerosis Complex, TSC*). Z uwagi na brak powszechnie obowiązującej definicji guzów SEGA oraz scharakteryzowanych czynników ryzyka ich rozwoju i dynamiki przebiegu, praca Pani Juli Borkowskiej nabiera tak dużego znaczenia.

Omówienie pracy

Przedstawiona do recenzji praca pt. „Czynniki rozwoju podwyściółkowych gwiazdziaków olbrzymiokomórkowych u pacjentów pediatrycznych ze stwardnieniem guzowatym” została przygotowana pod kierownictwem promotora Pani Prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak, Kierownika Kliniki Neurologii i Epileptologii IPCZD w Warszawie.

Praca została przygotowana w formie monografii z podziałem na: streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, słowa kluczowe, skróty zastosowane w pracy, wstęp, cele pracy, metodologia, wyniki, podsumowanie wyników, weryfikacja hipotez badawczych, wnioski, dyskusja, spis rycin i tabel, piśmiennictwo.

Dyertacja liczy 127 stron, zawiera 40 rycin, 37 tabel oraz 77 pozycji piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego (26 pozycji z ostatnich 5 lat).

Celem pracy doktorskiej była ocena czynników ryzyka rozwoju gwiazdziaków olbrzymiokomórkowych u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem guzowatym. Cele szczegółowe obejmowały: ustalenie częstości występowania guzów SEGA w populacji poddanej badaniu, opracowanie modeli wzrostu guzów SEGA, określenie wyników leczenia guzów SEGA z zastosowaniem dostępnych w Polsce metod leczenia farmakologicznego (inhibitory mTOR). Badanie zostało przeprowadzone na 106 osobowej grupie pacjentów z rozpoznanymi guzami SEGA w przebiegu stwardnienia guzowatego i leczonych w Klinice Neurologii i Epileptologii IPCZD w Warszawie w latach 2000-2021. Grupa badana została wyizolowana na podstawie wyjściowej retrospektywnej analizy 620 pacjentów Kliniki Neurologii i Epileptologii IP CZD, wśród których u 135 zdiagnozowano guza SEGA (22%). Kwalifikująca do badań dokumentacja medyczna była dostępna dla 106 pacjentów. U 70 pacjentów

Katedra i Klinika
Neurologii Dziecięcej
SUM w Katowicach

40-752 Katowice,
ul. Medyków 16

Kierownik Kliniki
dr hab. n. med. Justyna Paprocka
Profesor Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
tel.: (+48 32) 207-16-01

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32)207-16-00

fax: (+48 32) 207-16-15
neurdziec@sum.edu.pl

przeprowadzono badania genetyczne, u 59 pacjentów stwierdzono mutację w genie TSC2 (84,2%), u 11 w genie TSC1 (15,7%). U 2 dzieci guzy SEGA miały charakter izolowany (1,9%), natomiast w 18 przypadkach guzy występowały obustronnie (lustrzane guzy SEGA, 15,1%). Guzy SEGA zostały zaklasyfikowane jako wrodzone (zdiagnozowane do ukończenia 12 miesiąca życia) u 18 pacjentów (17%). Celem identyfikacji podobieństw badanych guzów SEGA doktorantka stworzyła interesujący dendrogram dzielący je na klastry (1-5), w zależności od takich parametrów jak: wiek rozpoznania guza, jego początkowe rozmiary, tempo wzrostu. Następnie przeprowadziła analizę trajektorii rozwoju guza SEGA przed leczeniem (do momentu postawienia rozpoznania, a zatem przy wymiarach guza powyżej 1cm). Najwięcej guzów SEGA zostało przyporządkowanych do klastra 2 (19,8% wszystkich przypadków). W tej grupie znalazły się SEGA o wczesnym początku wzrostu, znacznych rozmiarach ostatecznych, dominowały guzy wrodzone (57,1%). We wszystkich klastrach następował wzrost guza w czasie, przy czym tempo wzrostu wynosiło od 0,87mm na rok do 6,27mm na rok. Zidentyfikowano czynniki istotne statystycznie i wpływające na wzrost guza, a mianowicie: obecność guza wrodzonego, początkowe rozmiary guza oraz rozmiary i tempo wzrostu, młodszy wiek w momencie rozpoznania. Inhibitory mTOR u 7% pacjentów nie przyniosły efektu terapeutycznego, sugerowanym czynnikiem braku skuteczności leczenia może być płeć męska. Interesująco, w trakcie badań zidentyfikowano także pojedynczych pacjentów, u których guzy SEGA pojawiły się w nietypowej lokalizacji pozakomorowej: w siatkówce oka i korze mózgu.

Uwagi recenzenta

Zespół Naukowy Kliniki Neurologii i Epileptologii IP CZD w Warszawie od lat zajmuje się badaniami nad różnymi opcjami terapeutycznymi stwardnienia guzowatego, dlatego wyjściowa grupa chorych ze stwardnieniem guzowatym lub izolowanym guzem SEGA poddanych analizie jest największa w Polsce i obejmuje 695 pacjentów.

Streszczenie pracy

W pracy znajdują się drobne rozbieżności, w „Streszczeniu” podany jest wiek zbierania danych pacjentów- w okresie ostatnich 30 lat, w rozdziale „Cele pracy” okres 20 lat pomiędzy 2000 a 2021 rokiem.

Wstęp

Wstęp został przygotowany bardzo starannie, dowodzi kompleksowej znajomości problematyki stwardnienia guzowatego.

W kryteriach diagnostycznych TSC zawartych w tabeli 1 na stronach: 12 i 13 pojawia się informacja, będąca najpewniej lapsusem językowym, iż do pewnego rozpoznania potrzebne jest: „kryterium genetyczne lub dwa kryteria kliniczne duże lub jedno kryterium małe i minimum dwa kryteria małe”.

Katedra i Klinika
Neurologii Dziecięcej
SUM w Katowicach

40-752 Katowice,
ul. Medyków 16

Kierownik Kliniki
dr hab. n. med. Justyna Paprocka
Profesor Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
tel.: (+48 32) 207-16-01

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 207-16-00

fax: (+48 32) 207-16-15
neurdziec@sum.edu.pl

Cele pracy

Doktorantka przedstawia cel pracy oraz wspierające, prawidłowo skonstruowane 4 cele szczegółowe. Dodatkowo zaplanowano weryfikację 8 hipotez badawczych.

Metodologia

W tej części dyzertacji zwraca uwagę bardzo dobry dobór metod statystycznych do realizacji postawionych celów. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę tak dużą różnorodność grupy badanej głównie w aspekcie dynamiki wzrostu guzów SEGA. Zaszeregowanie guzów SEGA do poszczególnych klasterów stanowi kolejny przykład wnikliwej dedukcji naukowej.

Wyniki

Doktorantka zobrazowała wyniki badań w formie graficznej, co podkreśla logiczny i bardzo przejrzysty charakter prowadzonych analiz. Istotną uzyskaną informacją jest brak statystycznego związku pomiędzy rodzajem mutacji w genach *TSC1*, *TSC2* czy rodzinnym obciążeniem TSC a dynamiką wzrostu guza SEGA. Przeprowadzona analiza grupy badanej, począwszy od wyników badań neuroobrazowych, przez ocenę histopatologiczną guza z uwzględnieniem oceny ekspresji białka kodowanego przez gen *PTEN* po wieloczynnikową analizę statystyczną czyni pracę doktorską wyróżniającą się dyzertacją.

Dyskusja

Dyskusja dowodzi dojrzałości naukowej doktorantki. Z należytą dokładnością cytuje prace poświęcone podobnej tematyce, ale realizowane na bardzo małych grupach pacjentów. Podkreśla to fakt, iż przeprowadzone badania mogą w istotny sposób przyczynić się do zrozumienia charakteru wzrostu nowotworowego guzów SEGA w przypadku stwardnienia guzowatego oraz do bardziej zindywidualizowanego prognozowania.

Wnioski

Wnioski płynące z przeprowadzonej pracy badawczej stanowią dokładną odpowiedź na postawione cele i hipotezy badawcze.

Piśmiennictwo

Piśmiennictwo zawiera 77 pozycji, jest prawidłowo dobrane do prezentowanego problemu naukowego, głównie anglojęzyczne, 26 pozycji z ostatnich 5 lat.

Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest napisana bardzo starannie, odzwierciedla precyzyjny sposób zbierania danych klinicznych oraz ich właściwą i wnikliwą analizę naukową a także stanowi oryginalne rozwiązanie problemu



Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Katedra i Klinika
Neurologii Dziecięcej
SUM w Katowicach

40-752 Katowice,
ul. Medyków 16

Kierownik Kliniki
dr hab. n. med. Justyna Paprocka
Profesor Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
tel.: (+48 32) 207-16-01

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32)207-16-00

fax: (+48 32) 207-16-15
neuridziec@sum.edu.pl

naukowego. A zatem aspekt praktyczny działań badawczych Doktorantki jest bardzo ważny i warty podkreślenia.

Oceniana dyzertacja pt. „Czynniki rozwoju podwyściółkowych gwiazdziaków olbrzymiokomórkowych u pacjentów pediatrycznych ze stwardnieniem guzowatym” wskazuje na umiejętność lek. med. Julity Borkowskiej na samodzielne prowadzenie pracy naukowej.

Rozprawa doktorska lek. med. Julity Borkowskiej spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U.2018 poz. 1668) i w związku z powyższym przedkładam Radzie Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Julity Borkowskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowie w dyscyplinie nauki medyczne. Z uwagi na wysokie walory merytoryczne pracy przedstawionej do oceny **wnioskuję o jej wyróżnienie.**

Z poważaniem

KIEROWNIK

Katedry i Kliniki Neurologii Dziecięcej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Justyna Paprocka, prof. SUM