

Prof. zw. dr hab. med. Janusz Wendorff
emerytowany Kierownik Kliniki Neurologii Dziecięcej
Instytut Centrum Zdrowia
Matki Polki w Łodzi

Recenzja pracy doktorskiej
lek. med. Julity Borkowskiej
**“Czynniki rozwoju podwściółkowych gwiazdziaków
u pacjentów pediatrycznych ze stwardnieniem guzowatym.”**

Lekarz medycyny Julita Borkowska poświęciła swoją pracę doktorską zagadnieniu dotychczas niedostatecznie poznanemu, dotyczącemu występowania i rozwoju guzów SEGA w rzadko ujawniającym się zespole genetycznym u dzieci: stwardnieniem guzowatym (SG).

Szczególnie pozytywnie oceniam zarówno teoretyczne podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat tego rodzaju guzów w SG, a przede wszystkim podniesienie, ważnych i istotnych dla rozpoznania klinicznego aspektów pracy doktorskiej.

Zakres tych badań, obejmuje bardzo liczny, unikalny materiał, zebrany w skali kraju przez wiele lat i nieobecny w dotychczasowo publikowanych pracach międzynarodowych.

Celem pracy była analiza częstości rozwoju guzów SEGA u pacjentów z TSC będących pod opieką Kliniki Neurologii IPCZD oraz identyfikacja czynników związanych z ich wzrostem i tempem tego wzrostu, a także odstępstw od typowego przebiegu choroby. W tym celu zebrano dane kliniczne i histopatologiczne, w specjalnie do tego celu, utworzonej bazie danych, a następnie przeprowadzono analizę matematyczną i wyodrębniono grupy pacjentów, u których guzy SEGA przebiegały podobnie.

Zadanie to było możliwe dzięki ponad trzydziestoletniej historii badań nad SG w Klinice Neurologii i Epileptologii IPCZD we współpracy z Zakładem Patologii, Zakładem Diagnostyki Obrazowej oraz Kliniki Neurochirurgii IPCZD. Prowadzone w IPCZD projekty naukowe poświęcone TSC umożliwiły objęcie opieką wielu chorych, długoterminowe, prospektywne obserwacje, a także zgromadzenie wielu wyników badań obrazowych i genetycznych.

Autorka podjęła także temat kontynuacji programu leczenia SEGA rapamycyną, a następnie ewerolimusem, który w zakresie zaleceń dotyczących stężeń leków oraz kryteriów skuteczności terapii nie zmienił się na przestrzeni lat w Klinice Neurologii CZD. Dzięki temu można było przeanalizować dane 620 pacjentów z TSC, co stanowi jeden z największych zbiorów pediatrycznych pacjentów z TSC na świecie. Należy przy tym podkreślić, że dane, ponad połowy pacjentów gromadzone

były w sposób wyłącznie prospektywny co umożliwiło unikalne obserwacje w wymiarze światowym.

Najbardziej oryginalną i cenną dla praktyki klinicznej jest część pracy poświęcona obserwacji prospektywnej 164 pacjentów, podejrzanych o rozpoznanie SEGA od okresu niemowlęcego lub nawet noworodkowego (lub prenatalnego) do 17 r.ż. W grupie tej stwierdziła autorka u 16,5 % ten rodzaj guza.

Autorka przeprowadziła prospektywną analizę przebiegu przypadków z SEGA w porównaniu do całości grupy badanych przypadków z SG. Oryginalna obserwacja prospektywna tej grupy przypadków SG z SEGA wykazuje zmienne tempo wzrostu. W jednej podgrupie występuje stałe przyśpieszenie wzrostu w innej naprzemiennie ze zwolnieniem.

Autorka przeprowadziła ocenę kliniczno-statystyczną tworząc 13 podgrup klaserów, a także 5 podgrup, wśród przypadków SEGA, wykorzystaną do oceny skuteczności leczenia farmakologicznego lekiem Sirolimus lub Ewerolimus. Umożliwienie precyzyjnego doboru przypadków do leczenia farmakologicznego czy nawet operacyjnego przez doktorantkę, stanowi bardzo istotne pogłębienie wiedzy w tym zakresie w porównaniu z dotychczasową praktyką kliniczną w innych krajach. Wieloletnia obserwacja kliniczna i analiza grupy przypadków SG z SEGA przez doktorantkę, ujawniła najbardziej dynamiczny wzrost guzów SEGA u najmłodszych pacjentów i w przeciwieństwie do autorów zagranicznych, zaleca aby badanie diagnostyczne RM było wykonywane co 1 rok do 25 r.ż. (istniejące zalecenia zagraniczne znacznie rzadziej polecają wykonywanie tego badania, wiążą je z ryzykiem istotnego powiększenia guza i wystąpienia objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.)

Jak już wspomniałem w recenzji doktorantka wykazała, że tempo wzrostu guza SEGA w SG nie jest jednostajnie zwiększające jak podawano dotychczas w literaturze, ale jest szczególnie zwiększone w grupach nowotworów wrodzonych (z tej grupy wśród obciążonych mutacją TSC2).

Udowodnienie w długotrwałej obserwacji istotności czynników wpływających na różny wzrost SEGA jest niezwykle ważnym dla klinicystów neurologów dziecięcych w Polsce, zwrócenie szczególnej uwagi na odpowiednią diagnostykę obrazową i genetyczną dla wyboru pacjentów do leczenia operacyjnego i zachowawczego jest dla neurologów szczególnie istotne. Autorka udowodniła, że inhibitory mTOR są najbardziej skuteczne i mają największy wpływ na masę guza "wrodzonego" SEGA, szczególnie w pierwszych miesiącach obserwacji. Pomimo, iż inhibitory TOR podnoszą koszty bezpośrednie leczenia, to zastosowana przez doktorantkę metoda, na podstawie oryginalnej analizy wzrostu guza, podkreśla słuszność zastosowanego podziału na klastry, w oparciu o pierwsze 500 dni obserwacji. Wówczas jak podkreśla słusznie autorka w pracy doktorskiej, przeprowadzona diagnostyka ogranicza obciążenia pacjenta związane z koniecznością znieczulenia do badań neuroobrazowych i jednocześnie zmniejsza ryzyko przeoczenia szybko rosnącego guza SEGA.

Podsumowując recenzję szczególnie podkreślam wysoką wartość naukową i kliniczną pracy.

Wieloletnia obserwacja kliniczna nowotworów SEGA w SG umożliwiła znaczne pogłębienie wiedzy w zakresie różnorodności i znamienności wielkości guzów SEGA, a także wybór optymalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

Recenzent uważa, że oryginalny wkład doktorantki jest niezwykle cenny przede wszystkim dla klinicystów neurologów dziecięcych i przemawia za opracowaniem wydania książkowego przy wsparciu Instytutu Centrum Zdrowia Dziecka, odpowiednich władz i komisji przy Ministerstwie Zdrowia.

5625861 | Professor
dr hab. n. med. Janusz Wendorff
specjalista neurologii
i neurologii dziecięcej
Łódź, ul. Koszyrnicy 23 m. 7
tel. 042 678 39 54