



Warszawa 2.02.2025r.

Prof. dr hab. n. med. Anna Raciborska

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Zajac pt. „Opracowanie systemu immunologiczno-molekularnego profilowania chrzēstniakomięsaków”.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. M.Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy

Celem głównym przedstawionej rozprawy było opracowanie klasyfikacji chrzēstniakomięsaka (*chondrosarcoma*; ChS) w oparciu o ocenę czynników immunologicznych, zmian genetycznych oraz wyników leczenia chorych. Cele szczegółowe obejmowały m.in. wytypowanie prognostycznych czynników klinicznych, profilowanie molekularne i immunologiczne wraz z korelacją tych danych, a także wytypowanie potencjalnych biomarkerów pomocnych w diagnostyce ChS, które mogłyby stać się potencjalnymi celami terapeutycznymi.

Chorobom nowotworowym poświęca się obecnie wiele uwagi. Stanowią one drugą, po chorobach układu kręzenia, przyczynę zgonu w populacji polskiej. Mimo dynamicznego rozwoju nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia, ogromnego wkładu pracy wielu ludzi, organizacji, ośrodkowych i wieloośrodkowych badań klinicznych nie udało się wyeliminować niepowodzeń leczenia. Umieralność z powodu chorób nowotworowych w Polsce ma wyższy wskaźnik od zachorowalności, co jest niezmiernie niepokojącym trendem. Z niepowodzeniem leczenia pacjentów onkologicznych wiążą się głębokie zaburzenia dotyczące całej rodziny doprowadzające do eliminacji jej członków z życia społecznego i zawodowego często na długi okres czasu, i nierzadko pozostawiające trwały ślad w psychice



wpływający również na życie rodzinne. Należy podkreślić, że niepowodzenie leczenia to nie tylko utrata życia, ale również jego zła jakość uniemożliwiająca w rezultacie powrót do pełnienia funkcji zarówno zawodowych, jak i społecznych.

Opieka nad pacjentem z chorobą nowotworową stanowi wyzwanie, nie tylko ze względu na liczbę chorych, ale także na złożoność procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Choroby nowotworowe, to zbiór wielu rodzajów patologicznych zmian, różniących się biologią, dynamiką rozwoju, przebiegiem klinicznym, reakcją na leczenie i rokowaniem. Wbrew często ogólnemu przekonaniu nie każdy nowotwór leczy się tak samo, a o dobrym wyniku terapii zawsze decyduje prawidłowa diagnoza i dalsze prawidłowe postępowanie terapeutyczne. Im choroba rzadziej występuje w populacji, tym wzrasta prawdopodobieństwo pomyłki wynikające z braku doświadczenia lekarzy biorących udział w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. Szczególnie widoczne jest to w przypadku zmian rzadkich i ultrarzadkich.

Chrzęstniakomięsak jest rzadko występującym pierwotnym nowotworem kości. Nowotwór ten może powstać na podłożu innej, początkowo niezłośliwej, zmiany kostnej (np. chrzęstniaka) lub od razu mieć formę złośliwą. Sporadycznie rozpoznaje się tzw. pozakostną postać chrzęstniakomięsaka (*extraskeletal chondrosarcoma*). Ta postać choroby występuje częściej u młodszych pacjentów; średnia wieku, w której pojawia się ten nowotwór wynosi 16 lat (w przeciwieństwie do guzów pierwotnie zlokalizowanych w kościach, gdzie szczyt zachorowań to 4 – 6 dekada życia). ChS zazwyczaj rośnie powoli lokalizując się głównie w kości udowej i kościach miednicy, a w przypadku postaci mezenchymalnej w kościach twarzoczaszki. Najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych są płuca. Leczenie chrzęstniakomięsaka zależy od jego stopnia złośliwości, stopnia zaawansowania, możliwości radykalnego, bezpiecznego chirurgicznego usunięcia ogniska choroby. Niestety nowotwór ten jest oporny zarówno na chemio- jak i radioterapię. Z tego powodu podstawą leczenia jest radykalny zabieg operacyjny - jest to tzw. złoty standard postępowania. Obecnie u pacjentów ze zlokalizowaną postacią



choroby można uzyskać wyleczenie na poziomie 67-80%. W przypadku zmian o dużej złośliwości, zmian tzw. nieoperacyjnych lub w przypadku rozsiewu choroby, mimo pierwotnej oporności, stosowana jest chemioterapia i/lub radioterapia. Niestety ze względu na bardzo częsty brak odpowiedzi na tego typu leczenie rokowanie u tych pacjentów jest szczególnie niekorzystne. Dlatego też obecnie poszukuje się metod terapeutycznych, które mogłyby poprawić wyniki leczenia w tej grupie chorych.

Nie ulega wątpliwości, że prawidłowa ocena histopatologiczna wraz z wynikiem badania molekularnego jest fundamentem do prawidłowych decyzji terapeutycznych. Jednak badania wyłącznie na podstawie obrazu histopatologicznego, bez badań molekularnych, w niektórych skrajnych sytuacjach, mogą doprowadzić do tego, że obraz mikroskopowy zmiany łagodnej może być pomyłony z nowotworem złośliwym lub odwrotnie. Ma to bezpośrednie implikacje kliniczne dla pacjenta skutkujące niewłaściwym podejściem terapeutycznym. Co warto zaznaczyć, obecnie, postępy w technikach molekularnych znacząco przyspieszają nie tylko prawidłową diagnostykę, ale też dają podstawę do stosowania nowoczesnych personalizowanych terapii w niektórych nowotworach, a zwłaszcza tych nieodpowiadających na konwencjonalną terapię. Jednym słowem, badania nad zrozumieniem istoty choroby są kluczowe dla poprawy wyników leczenia. Niestety patogeneza chondrosarcoma jest dotychczas słabo poznana, dlatego diagnostyka i leczenie tego nowotworu stanowi często ogromne wyzwanie w codziennej praktyce lekarskiej.

W tym kontekście praca doktorska Agnieszki Zając bardzo dobrze wpisuje się w obecne oczekiwania i trendy. W przedstawionej dysertacji Doktorantka udowodniła, że przeprowadzenie dobrze zaplanowanych, zaawansowanych badań pozwala na wyodrębnienie grup pacjentów o gorszym rokowaniu, a także grup pacjentów, którzy mogą odnieść potencjalne korzyści kliniczne z konkretnych terapii personalizowanych. Badania te dają nadzieję na poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych, co jest bardzo istotne społecznie.



Ocena formalna rozprawy

Forma doktoratu mgr Agnieszki Zając jest zgodna z wymogami ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zmianami). Praca ma typowy układ, obejmuje wraz z załącznikami 209 stron, zawiera 10 tabel oraz 52 ryciny. W jej skład wchodzi 6 rozdziałów, z czego 26 stron poświęcono na przybliżenie metodologii badania, 41 na przedstawienie wyników, a 28 na ich omówienie. Dodatkowo praca poprzedzona jest 29 stronami tekstu wprowadzającego czytelnika w problematykę opracowania. Spis piśmiennictwa obejmuje 290 pozycji w tym zdecydowana większość (ponad 2/3) jest z ostatnich 10 lat; prawie wszystkie zacytowane pozycje są w języku angielskim. W pracy zamieszczony jest również indeks skrótów, spis tabel i rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz 9 załączników (w tym z wykazem publikacji i monografii opublikowanych w trakcie realizacji pracy doktorskiej oraz wykaz prac przedstawionych podczas konferencji, a związanych z realizacją pracy doktorskiej). W opinii recenzenta dokument przygotowano bardzo starannie.

Wstęp do pracy szczegółowo i przejrzysto wprowadza czytelnika w problematykę opracowania. Cele naukowe pracy zostały sformułowane jasno i precyzyjnie. Materiał do badań został opisany dość wyczerpująco. Istotne jest, że podkreślono uzyskanie zgody lokalnej Komisji Bioetyki na prowadzenie badania, a także zgodność z zasadami GCP. Dla recenzenta nie jest jednak jasne dlaczego do badania włączono 99 pacjentów, a materiał tkankowy zbadano od 147 chorych. Poza tą uwagą metodyka prowadzonych badań zaprezentowana została w sposób dogłębny. Recenzent zauważył, iż mgr Agnieszka Zając posiadała umiejętność właściwego zabezpieczenia i utrwalenia materiału do złożonych badań histopatologicznych i molekularnych, co jest niezmiernie istotne dla uzyskania należytych i adekwatnych wyników prowadzonych testów. W przedstawionym opracowaniu przedłożono obszerne wyniki. Omówiono je precyzyjnie i konsekwentnie zgodnie z określonymi celami pracy. Ich interpretacja



była właściwa i adekwatna. Analiza statystyczna była wykonana poprawnie. Wyniki badań przedstawiono w tabelach oraz na wykresach. Dyskusja jest uporządkowana i merytoryczna. Pani Agnieszka Zając omawiając własne wyniki odwołuje się do piśmiennictwa, zarówno z ostatnich lat, jak i starszego, pokazując różnice jak i spójność otrzymanych wyników. W swojej pracy Doktorantka m.in. wykazała, że istotny statystycznie negatywny wpływ na przeżycie u pacjentów z rozpoznaniem ChS miały: większy rozmiar guza, wyższy wiek pacjenta, wystąpienie złamania patologicznego, lokalizacja w obrębie kończyn, a także wyższy stopień złośliwości histologicznej. Z kolei w analizie wieloczynnikowej niezależnymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi był podtyp histologiczny oraz wielkość guza. Wyniki te są zgodne z dotychczasowymi badaniami, co podkreśla prawidłowość przeprowadzonych obserwacji. Prowadzone analizy profilu molekularnego i immunologicznego i kolejno przeprowadzenie ich korelacji doprowadziło do przedstawienia przez Autorkę dysertacji 12 wniosków, które recenzent przeanalizował szczegółowo. Wnioski są przedstawione logicznie i właściwie w aspekcie przeprowadzonych badań, a co najważniejsze stanowią odpowiedź na postawione pytania badawcze i wynikają z przeprowadzonej pracy badawczej. Podsumowując praca jest rzetelna i staranna (także pod względem edytorskim i graficznym). Jest napisana poprawnym i zrozumiałym językiem. Pozostaje stosunkowo łatwa w odbiorze, przez co wprowadza czytelnika zachęcająco w zawity i złożony problem diagnostyki chondrosarcoma.

Ocena merytoryczna rozprawy

W opinii recenzenta, w aspekcie obecnych trendów w onkologii, na szczególne uznanie zasługuje praca zgłębiająca biologię nowotworów, gdyż poznanie procesów leżących u podstaw nowotworzenia bezpośrednio może przyczynić się do poprawy wyników leczenia. Dodatkowo recenzent chciałby podkreślić wagę prowadzonych badań w aspekcie możliwości ich wdrażania w życie codziennym i gorąco zachęcić Doktorantkę do ich kontynuowania.



Reasumując pracę pani Agnieszki Zajac oceniam bardzo pozytywnie. Świadczy ona o znajomości aktualnego stanu wiedzy w zakresie omawianej problematyki. Po zapoznaniu się z dostarczonymi materiałami stwierdzam, że Doktorantka posiada umiejętności niezbędne do planowania i realizacji badań naukowych, analizy i interpretacji ich wyników oraz formułowania poprawnych wniosków. W mojej opinii wyniki przedstawionych tu badań mogą być wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej, co jest niezwykle istotne. Gratulując zarówno Doktorantce jak i Promotorowi stwierdzam, iż rozprawa doktorska pani Agnieszki Zajac pt. "Opracowanie systemu immunologiczno-molekularnego profilowania chrzęstniakomięsaków" spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Wnioskuje zatem do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Agnieszki Zajac do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na istotną wartość jej prac wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o wyróżnienie jej osiągnięcia naukowego.

Prof. dr hab. n. med. Anna Raciborska

Kierownik Kliniki Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży

Instytut Matki i Dziecka, Warszawa