



Szczecin, 18.02.2025r.

*Prof. Dr hab. n. med. Daniel Kotrych
Kierownik Kliniki Ortopedii Dziecięcej i Onkologii Narządu Ruchu
Centrum Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Dziedzicznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
e-mail: daniel.kotrych@pum.edu.pl, kotrych.szczecin@gmail.com
tel. + 48 91 4253242, +48 91 4253236, kom. +48 501567357*

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

lek. Agnieszki Zając

**„Opracowanie systemu immunologiczno-molekularnego profilowania
chrzęstniakomięsaków”.**

napisanej pod kierunkiem

Prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego

Warszawa 2024, stron 209

Z analizy piśmiennictwa wynika, że chrzestniakomięsaki są drugim co do częstości występowania pierwotnym mięsakiem kości. Zarówno wielopostaciowość, wieloogniskowość zmian, jak również różnorodność podtypów histologicznych wymaga od lekarza indywidualnego podejścia do każdego chorego bez pominięcia obowiązujących standardów leczenia. Bardzo istotnym aspektem diagnostyki i podjęcia prawidłowej decyzji terapeutycznej jest świadomość lekarzy różnych specjalności o niespecyficznych objawach chorobowych, które mogą występować u chorych w różnym wieku.

Mimo dość dobrego udokumentowania w literaturze przedmiotu dotyczącego sposobów postępowania terapeutycznego z chorymi na chrzestniakomięsaka, podjęcie przez Doktorantkę analizy podłoża molekularnego oraz próba klasyfikacji chrzestniakomięsaków w oparciu o ocenę czynników immunologicznych i zmian genetycznych uważam za wysoce celowe i bardzo potrzebne z praktycznego punktu widzenia.

Oceniana rozprawa doktorska ma układ klasyczny. Praca liczy 209 stron wydruku komputerowego. Praca składa się ze wstępu (55 stron) poprzedzonego streszczeniem w języku polskim i angielskim (4 strony), wykazem użytych skrótów (2 strony), następnie celów pracy (1 strona), części metodologicznej (26 stron), analizy wyników badań (45 stron), dyskusji (29 stron), podsumowania i wniosków (2 strony), spisu piśmiennictwa (28 stron), spisu tabel i rycin (3 strony), oraz spisu załączników (18 stron). Przywołane treści tworzą logicznie powiązaną całość.

Autorka rozpoczyna rozprawę **Streszczeniem pracy** (str. 7-10) w języku polskim i angielskim, które odzwierciedla strukturalnie układ pracy. Brakuje w tej części jednak numeracji stron. Następnie w pracy umieszczono wykaz skrótów.

Część teoretyczna pracy, połączona z przeglądem piśmiennictwa (str. 27-55) podzielona została na podrozdziały, w których Autorka przedstawia podstawową nomenklaturę i definicje zagadnień związanych z tematem rozprawy. W części tej omówiono różnorodne czynniki epidemiologiczne, genetyczne i anatomiczne mogące mieć wpływ na rozwój pierwotnych nowotworów kości.

Autorka pracy bardzo szczegółowo przedstawiła charakterystykę podtypów histologicznych, mutacje i podłoże molekularne chrzestniakomięsaków. Wykazała się doskonałą znajomością technik diagnozowania chrzestniakomięsaków w dużej mierze na bazie materiału własnego. Bardzo pomocne w zrozumieniu problemu są obrazy histopatologiczne i ryciny zawarte w tej części pracy. Dzięki temu już na wstępie praca doktorska ma dużą wartość praktyczną dla klinicysty. Cała teoretyczna część rozprawy napisana jest syntetycznie i poprawnie w oparciu o aktualne piśmiennictwo i szeroką wiedzę Autorki.

Założenia i Cele pracy (str. 56) zostały przedstawione w formie krótkiego opisu celu głównego i 10 celów szczegółowych, co dowodzi umiejętności Doktorantki przy planowaniu badań.

W rozdziałach **Materiał i Metody** (str. 57-82) przedstawiono kryteria włączenia chorych do grupy badanej oraz protokół całego badania. Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej

Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie na przeprowadzenie swoich badań.

Autorka pracy przedstawiła szczegółowo zastosowaną metodykę badań popartą graficznym opisem odnoszącym się do konkretnych celów, co stanowi niezwykle wartość kliniczną. Zdaniem Recenzenta w charakterystyce protokołu badawczego bardzo przydatne są tabele i ryciny, co dodaje estetyki i ułatwia zrozumienie czytających. Szkoda tylko, że niektóre tabele i ryciny, takie jak: Tab. 2, Ryc. 11, 12, 13, 15 są słabo czytelne.

Warto podkreślić, że Doktorantka przeprowadziła bardzo rzetelną analizę metod, których wybór pozwolił na poprawne zaplanowanie badań i przedstawienie ich w bardzo przejrzysty sposób.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, w której dobór stosowanych metod i narzędzi statystycznych należy uznać za właściwy.

Kolejny rozdział to **Wyniki** (str. 83 - 156), w którym Doktorantka przedstawiła poszczególne etapy badania uzupełniając opisy prawidłowo przygotowanymi rycinami i tabelami.

Na stronie 84 Autorka przedstawia tabelę 4, w której opisuje charakterystykę pacjentów włączonych do analizy.

Zdaniem Recenzenta tabela ta powinna znaleźć się rozdziale materiał i metodyka a nie w wynikach pracy. Następnie w pracy przedstawione są w podrozdziałach wyniki badania chorych w aspekcie różnorodnych czynników ryzyka zależnych od choroby i prowadzonego leczenia. Jest to cenne dla określenia jednorodności grupy badanej.

Całościowo, rozdział ten w sposób staranny i klarowny prezentuje zastosowane analizy w formie tabel i rycin z wartościami liczbowymi. Procentowe wartości i poziom istotności, jak również odpowiedni komentarz są umieszczone w tekście. Precyzyjnie zaprezentowane dane i analizy statystyczne znajdujące odzwierciedlenie w formie tabel znacznie ułatwiają poznanie przedstawionego materiału. Niewątpliwie, pomimo znacznej ilości badanych parametrów Doktorantka umiejętnie i jednolicie zaprezentowała swoje wyniki i narzędzia badawcze jakimi się posłużyła się w swoich badaniach.

W rozdziale **Dyskusja** (str. 129 - 156) Doktorantka wykazując się bardzo dobrą znajomością tematu, poddała wnikliwej i krytycznej dyskusji wyniki badań własnych, porównując je z innymi badaniami, konsekwentnie do celów pracy.

Rozprawę doktorską Autorka kończy dziesięcioma **wnioskami** (str. 157-158). Wysunięte wnioski są odpowiedzią na pytania postawione w założeniach i celach pracy.

W opinii Recenzenta uzyskane wnioski mają niezwykle wartość kliniczną.

Badania Doktorantki zaowocowały stworzeniem nowej klasyfikacji immunologiczno-molekularnej chrzęstniakomięsaków. Bardzo cennym wnioskiem jest wskazanie szlaków molekularnych związanych z metabolizmem komórkowym, receptorami kinazy tyrozynowej, ekspresją białka p53 czy modyfikacjami chromatyny jako czynników prognostycznych u leczonych chorych.

Kolejnym wartościowym aspektem badań jest wytypowanie przez Doktorantkę niezależnych od typu histologicznego negatywnych czynników prognostycznych, jak również uzyskanie dowodu na wpływ zróżnicowanego pod względem nacieków komórek układu immunologicznego mikrośrodowiska guza na odpowiedź na leczenie systemowe i odległe przeżycie chorych.

Następnie praca zawiera cytowane **piśmiennictwo** (str. 159 - 187). Obejmuje ono 290 pozycji polskich i zagranicznych powoływanych w tekście wg. kolejności cytowań. Większość cytowań pochodzi z ostatnich lat, a zakres przytaczanej w tekście literatury podkreśla aktualność podjętej tematyki badań.

Uporządkowany **spis rycin i tabel** Autorka zamieściła pod koniec rozprawy doktorskiej (str. 188-191).

Ostatnia część pracy to **Załączniki** zawierające protokoły badań, szczegółowe wykazy przeciwciał, opisy genów, wyniki testów i analiz badań molekularnych. W tej części znajdują się również publikacje i tytuły referatów związanych z tematem pracy doktorskiej.

Podsumowując, praca od strony redakcyjnej przygotowana została poprawnie, układ jest czytelny i nie zaburza logiki rozumowania. Od strony merytorycznej, dysertacja zasługuje na uznanie i nie budzi zastrzeżeń. Praca akcentuje istotne aspekty diagnostyki i leczenia chrzęstniakomięsaka. Wielokierunkowość przeprowadzonych badań i uzyskane wyniki posiadają nie tylko walory poznawcze, ale również znaczenie praktyczne implikujące prawidłowe podejście kliniczne do problemu skutecznego leczenia pierwotnych nowotworów narządów ruchu. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością samodzielnego rozwiązania problemu naukowego. Ponadto faktem jest, że uzyskane w pracy wyniki mają bezpośrednie odniesienie do codziennej praktyki klinicznej, pokazując wiele, często niedostrzegalnych przez lekarzy aspektów diagnostyczno-terapeutycznych. Co więcej, przeprowadzony przez Doktorantkę projekt naukowy zaowocował stworzeniem klasyfikacji immunologiczno-molekularnej według własnych, oryginalnych wyników badań genetycznych. Jestem przekonany, że wielokierunkowość przeprowadzonych badań i przydatność kliniczna rozprawy doktorskiej zasługuje na dalsze publikacje w recenzowanych czasopismach. Uwagi Recenzenta w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej niniejszej rozprawy.

Stwierdzam, że Rozprawa Doktorska **lek. Agnieszki Zajac** pt. „**Opracowanie systemu immunologiczno-molekularnego profilowania chrzęstniakomięsaków**”

napisana pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Piotra Rutkowskiego spełnia wymogi stawiane rozprawom naukowym na stopień doktora nauk medycznych w świetle art. 13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej - Curie - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie moją pozytywną ocenę rozprawy i prośbę o dopuszczenie lek. Agnieszki Zając do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Daniel Kotrych

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie