

Recenzja

Poznań, dnia 28.08.2023r.

**Recenzja**  
**rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Krajewskiej**  
**pt. „Wskazania do poradnictwa genetycznego u dziecka z rozpoznaną**  
**chorobą nowotworową ”**

**przygotowana na prośbę Rady Nauk Medycznych**  
**Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

Nowotwory złośliwe wieku dziecięcego to heterogenna grupa chorób o niewyjaśnionej często etiologii. Spośród różnych pytań zadawanych przez rodziców chorych dzieci w momencie diagnozy, najczęstszym jest pytanie o przyczynę nowotworzenia. Odpowiedź nie jest jednoznaczna. W ostatnich latach zgromadzono sporą wiedzę nt. czynników etiologicznych, spośród których czynnik genetyczny (mutacje germinalne) jest przyczyną blisko 10% nowotworów występujących u dzieci, co zdaniem niektórych jest liczbą zdecydowanie zaniżoną i niedoszacowaną. Nowotwory wieku dziecięcego uwarunkowane genetycznie często mają odmienny przebieg kliniczny, cechują się opornością na leczenie i zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich toksyczności wymagających modyfikacji standardowej chemioterapii.

W obliczu tego problemu temat rozprawy na stopień doktora nauk medycznych przygotowany przez Panią lek. Karolinę Krajewską pt. „Wskazania do poradnictwa genetycznego u dziecka z rozpoznaną chorobą nowotworową” dotyczący zidentyfikowania obecności danej mutacji sprawczej, jest bardzo ważny i aktualny, a z punktu widzenia klinicysty niezwykle istotny.

Praca doktorska Pani lek. Karoliny Krajewskiej obejmuje 172 strony, na które składa się 11 typowych rozdziałów wzbogaconych o 34 tabele i 14 rycin. Rozprawa została przygotowana niezwykle starannie pod względem edytorskim, a ryciny oraz tabele są czytelne i przejrzyste.

We „Wstępie” będącym zarazem przeglądem aktualnego piśmiennictwa, Doktorantka charakteryzuje nowotwory wieku dziecięcego, uwypukla charakterystyczne ich cechy,

a także zwraca uwagę na różnice w porównaniu z nowotworami dorosłych. Doktorantka niezwykle szczegółowo opisuje czynniki predysponujące do rozwoju nowotworów wieku dziecięcego i charakteryzuje badania genetyczne oraz znaczenie poradnictwa genetycznego w onkologii dziecięcej. Podkreśla rolę badania ankietowego jako modelowego przykładu badania przesiewowego i tym samym wprowadza czytelnika w problematykę stanowiącą założenie jej badań.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i zrozumiały, zakładały wyłonienie grupy pacjentów wysokiego ryzyka posiadania podłoża genetycznego choroby nowotworowej z wykorzystaniem badania ankietowego opracowanego przez *Host Genetic Variation Working Group*, u których w dalszym etapie przeprowadzono badania genetyczne. Doktorantka postawiła sobie za cel określenie czynników ryzyka predyspozycji genetycznej i częstości jej występowania w ramach badanej grupy, a także oceny przydatności zastosowanego narzędzia selekcji pacjentów, czyli ankiety i potencjalnych korzyści z przeprowadzonej analizy genetycznej.

W rozdziale „Materiał i Metody” Doktorantka charakteryzuje grupę badaną 505 dzieci wyłonionych z 5 ośrodków hematologii dziecięcej w Polsce, u których rozpoznano nowotwór w latach 2014-2020. Badanie w pierwszym etapie miało charakter badania ankietowego, na podstawie którego została wyłoniona grupa pacjentów o najwyższym ryzyku posiadania mutacji germlinalnej, u której w drugim etapie badania przeprowadzono diagnostykę genetyczną z wykorzystaniem technik klasycznej cytogenetyki i badań molekularnych. Metodyka badań została opisana starannie i zrozumiale, analizy i testy statystyczne zastosowane właściwie, a całość badań uzyskała pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W rozdziale „Wyniki” Doktorantka szczegółowo przedstawiła poszczególne składowe badania ankietowego i wykazała, że najczęściej występującym kryterium wysokiego ryzyka mutacji germlinalnej była nietypowa dla wieku histopatologia nowotworu – dotyczyła 11% ankietowanych, a w dalszej kolejności obecność wad wrodzonych i anomalii rozwojowych (9%). Ciekawym spostrzeżeniem jest fakt, że do badań genetycznych zakwalifikowano ostatecznie 21,4% badanej grupy. Na podstawie przeprowadzonych badań genetycznych Doktorantka zidentyfikowała germlinalne

mutacje związane z rozwojem nowotworu u 35 pacjentów, czyli u 6,9% badanej grupy. Doktorantka wykazała, że najwyższy udział mutacji germinalnych w powstawaniu nowotworów dotyczył guzów wątroby (hepatoblastoma), nowotworów nabłonkowych i czerniaków. Doktorantka dowiodła pozytywną korelację liczby punktów uzyskanych w ankiecie z częstością mutacji sprawczej – przy liczbie 4 punktów odsetek wyniósł 100%, 3 punktów – 75%, 2 punktów – 43%, 1 punkcie – 38%. Najczęstszym rozpoznany zespół genetycznym leżącym u podłoża rozwoju nowotworu był zespół Li-Fraumeni, następnie rodzinna polipowatość gruczolakowata i nerwiakowłóknikowatość typu 1. Doktorantka zidentyfikowała również pacjentów z zespołem Nijmegen, Blooma, niedokrwistością Fanconiego.

Jestem pod wrażeniem zaplanowania przez Doktorantkę koncepcji i sposobu przedstawienia tak obszernych wyników, a w szczególności uporządkowanego i czytelnego zestawienia wszystkich uzyskanych danych, zarówno w formie graficznej, jak i tabelarycznej. Doktorantka tym samym wykazała się umiejętnością samodzielnego rozwiązania problemu naukowego.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka niezwykle dogłębnie omawia wyniki własnych badań w odniesieniu do analiz innych autorów, opublikowanych głównie w ostatnich latach. Rozdział ten stanowi wyraz dużej wiedzy teoretycznej i kompetencji Doktorantki, zrozumienia przeprowadzonych badań i ich krytycznej analizy w stosunku do prac innych grup badawczych. Autorka trafnie odnosi się do znaczenia otrzymanych wyników dla praktyki klinicznej, które mogą przyczynić się do bardziej precyzyjnej identyfikacji pacjentów z genetyczną predyspozycją do wystąpienia nowotworu.

Doktorantka właściwie weryfikuje hipotezy badawcze oraz podsumowuje swoją rozprawę sześcioma wnioskami, które zostały poprawnie sformułowane i wynikają z przeprowadzonych badań oraz korelują z przedstawionymi na początku pracy celami. Wnioski mają przede wszystkim bardzo dużą wartość kliniczną. Doktorantka udowadnia przydatność badania ankietowego wśród dzieci z chorobą nowotworową w identyfikacji grupy pacjentów, u których istnieją wskazania do wykonania badań genetycznych. Skuteczność badania ankietowego przekłada się bowiem na dodatni wynik badania genetycznego u blisko 40% wyselekcjonowanych chorych. Wskazuje na wagę problemu – według zastosowanego algorytmu kwalifikacji identyfikuje

obecność genetycznej predyspozycji do wystąpienia nowotworu u blisko 7% grupy badanej, a w grupie największego ryzyka znajdują się chorzy z zdiagnozowanym drugim nowotworem.

Doktoranka jest świadoma ograniczeń swoich badań, co wyraża stwierdzeniem, że w badanej populacji dzieci z nowotworem częstość predyspozycji genetycznej może być zaniżona o ok. 2-3% z powodu niewykonania u wszystkich (84/108 pacjentów) zakwalifikowanych dzieci badań genetycznych. Z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że w grupie 24 pacjentów, u których badań genetycznych nie przeprowadzono, mogły być obecne mutacje sprawcze. Doktoranka słusznie zwraca uwagę, że gdyby zastosowano dodatkowo inne techniki diagnostyki zmian genetycznych, częstość wykrytych mutacji patogennych byłaby większa.

Rozdział „Literatura” obejmuje 176 pozycji, które stanowią szeroki przegląd dobranej starannie literatury dotyczącej omawianej tematyki.

Rozprawę doktorską uzupełniają zwięzłe i przejrzyste streszczenia w języku polskim oraz angielskim.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną. Drobne potknięcia edytorskie są nieliczne i dowodzą samodzielności wykonanej pracy. Doktoranka wykazała się umiejętnością poprawnego formułowania i rozwiązania aktualnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i praktycznie ważne wyniki oraz przedstawiła dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Doktoranka osiągnęła zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania i uzyskane wnioski, co chciałabym podkreślić bardzo wyraźnie, mają ogromne znaczenie praktyczne i są niezwykle interesujące i ważne z punktu widzenia konieczności opracowania zoptymalizowanego narzędzia przesiewowego, którego użycie usprawni dobór pacjentów do badań genetycznych. Przeprowadzone badania podkreślają ogromną rolę predyspozycji genetycznej do rozwoju nowotworów wieku dziecięcego. Kwalifikacja do udzielania świadczeń z zakresu poradnictwa genetycznego oraz badań genetycznych powinna zostać ujednoczona tak, aby onkolog mógł szybko i jednoznacznie wyłonić chorych o potencjalnym ryzyku nosicielstwa mutacji germinacyjnej leżącej u podłoża rozwoju nowotworu u pacjenta.

Pod dyskusję poddaję brak we wnioskach konkluzji dotyczącej wyników porady genetycznej oraz badań genetycznych pacjentów, u których rozpoznano cechy nadmiernej toksyczności terapii podczas leczenia onkologicznego (16 chorych – 3,2% ankietowanych), a który to problem został omówiony przez Doktorantkę we wcześniejszym rozdziale rozprawy.

Podsumowując, rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z póź. zm.) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). Przedstawioną rozprawę doktorską oceniam bardzo pozytywnie, wnioskuję o jej wyróżnienie i proszę Wysoką Radę Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani Karoliny Krajewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej

Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Prof. dr hab. med. KATARZYŃA DERWICH**  
**SPECJALISTA PEDIATRII**  
**SPECJALISTA ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ**  
**SPECJALISTA TRANSPLANTOLOGII KLINICZNEJ**  
**6738405**

PROF. DR HANNA KWAŚCZYŃSKA-DEWICH  
KATEDRA FIZJOLOGII  
LABORATORIUM ANATOMII I FIZJOLOGII  
SPECJALIZACJA ANATOMIA I FIZJOLOGIA  
LUDZIEGO

Odzekanut Wydziału Lekarskiego UM w białym  
wpłynęło dnia 08.08.2023  
podpis FH