



Łódź, dn. 14.08.2025r

Prof. dr hab. n. med. Agata Majos

II Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej

Katedra Diagnostyki Obrazowej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Konkluzja pozytywna
Wniosek o dyplom
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Ocena

pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Pauliny Śledzińskiej-Bebyn

„Zastosowanie zaawansowanego obrazowania MRI w predykcji profilu molekularnego i charakterystyki glejaków.”

Glejak mózgu stanowią ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Zatem nie są zbyt częste, jednak tworzą najliczniejszą grupę, bo ok. 70-80% wśród pierwotnych złośliwych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Co więcej, wśród glejaków, glejak wielopostaciowy jest najczęstszy, stanowiąc do 80% u osób po 60-tym roku życia. Śmiertelność z powodu nowotworów mózgu klasyfikuje je na 9 miejscu, a mediana przeżycia w przypadku glejaka wielopostaciowego wynosi zazwyczaj około 12 miesięcy, pomimo wdrażania ciągle nowych, intensywnie rozwijających się metod leczenia. Te dane liczbowe doskonale ilustrują problem społeczny związany z diagnostyką i leczeniem chorych na nowotwory OUN.

Stąd też podjęty przez lek. med. Paulinę Śledzińską-Bebyn problem badawczy poszukiwania czynników predylekcyjnych dla grupy guzów glejowych uważam za niezwykle ważny wobec oczekiwań współczesnej praktyki klinicznej. Doktorantka wykorzystała do tego celu zaawansowane metody rezonansu magnetycznego (MRI), który w ostatnich dwóch dekadach poprzez ciągły, dynamiczny rozwój dostarczył i dostarcza badaczom, lekarzom, a zwłaszcza radiologom różnorodnych narzędzi do coraz głębszego poznawania budowy i funkcji wielu narządów i układów. Doktorantka sięgnęła także po wyniki badań histopatologicznych i genetycznych wychodząc poza zakres cech

II Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

92-213 Łódź | ul. Pomorska 251
tel. (042) 201 42 02 | fax. (042) 201 41 11
e-mail: agata.majos@umed.lodz.pl
www.umed.pl | www. http://zdo.umed.pl/

radiologicznych. Jestem przekonana, że właśnie w tym kierunku następuje rozwój współczesnej diagnostyki obrazowej. Takie połączenie różnorodnych, szerokich metod diagnostycznych oferuje nowe możliwości, ale jednocześnie stanowi rzeczywiste wyzwanie badawcze. Zatem podjęty przez lek. med. Paulinę Śledzińską-Bebyn projekt jest nie tylko głęboko uzasadniony społecznie i klinicznie, ale także ambitny, wpisując się w najnowsze trendy badawcze.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została wykonana w Zakładzie Radiologii 10-tego Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Bydgoszczy pod kierunkiem prof. dr hab. med. Zbigniewa Serafina i dr hab. n. o zdr. Jacka Furtaka jako promotora pomocniczego.

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech, pierwszo-autorskich artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach – jednej pracy przeglądowej oraz dwóch oryginalnych.

Wszystkie prace składające się na cykl posiadają współczynnik IF o łącznej wartości **IF – 5,1, pkt. - MEiN 270,00**. Już tu należy zauważyć, iż wartość ta świadczy o wysokim poziomie naukowym dokonań Doktorantki.

Składowe cyklu:

1. Beyond conventional imaging: Advancements in MRI for glioma malignancy prediction and molecular profiling. **Śledzińska-Bebyn P**, Furtak J, Bebyn M, Serafin Z. Magn Reson Imaging. 2024 Oct;112:63-81.
2. Investigating glioma genetics through perfusion MRI: rCBV and rCBF as predictive biomarkers. **Śledzińska-Bebyn P**, Furtak J, Bebyn M, Bartoszewska-Kubiak A, Serafin Z. Magn Reson Imaging. 2025 Apr;117:110318.
3. Diffusion imaging in gliomas: how ADC values forecast glioma genetics. **Śledzińska-Bebyn P**, Furtak J, Bebyn M, Bartoszewska-Kubiak A, Serafin Z. Pol J Radiol. 2025 Feb 20;90:e103-e113.

Klasycznie – rozprawę otwiera kompletny wykaz skrótów oraz nota informacyjna dotycząca artykułów stanowiących cykl publikacji.

We wprowadzeniu Autorka uzasadnia potencjał nowoczesnych technik obrazowania MRI w zakresie radiogenomiki, dalej dokonuje przeglądu piśmiennictwa początkowo skupiając się na aktualnej klasyfikacji glejaków wg Światowej Organizacji Zdrowia łączącej charakterystykę histopatologiczną z profilem genetycznym nowotworów. Króciutko przedstawia najbardziej obiecujące na polu biomarkerów molekularnych techniki MRI tj. perfuzję, dyfuzję oraz *T2/FLAIR mismatch sign* – w wolnym tłumaczeniu objaw, znak niezgodności. Tu zabrakło mi definicji tego

objawu, by zachować konsekwencji spójność w części *Wprowadzenie*, choć oczywiście znajduje się ona w treści pierwszego z artykułów. Następnie Doktorantka uzasadnia obiecujące perspektywy radiogenomiki oraz wyzwania stojące przed tą nową, interdyscyplinarną, dynamicznie rozwijającą się dziedziną.

Lek. med. Paulina Śledzińska-Bebyn sformułowała w swoim projekcie cel badania i 7 hipotez badawczych; hipotezy te są szczegółowe i dość wybiórcze. Wydaje się, że podejście badawcze powinno charakteryzować się nieco większą uniwersalnością. Wprawdzie Autorka stwierdza, że powstały one na podstawie dostępnej literatury oraz wcześniejszych badań, ale nie zostaje określone czy chodzi o badania własne; wszak Autorka ma takie w swoim dorobku.

Dalej, następuje omówienie wyników wszystkich trzech artykułów cyklu.

Pierwsza praca ma charakter przeglądowy i opublikowana została w *Magnetic Resonance Imaging* o uznanej renomie naukowej. Opracowana została niezwykle wnikliwie i kompetentnie; charakteryzuje wszystkie, dostępne klinicznie sekwencje rezonansowe – począwszy od spin echowych T1, T2, Flair, przez techniki dyfuzyjne, perfuzyjne, podatności magnetycznej po spektroskopię. Analiza sekwencji obejmuje ich podłoże strukturalne i/lub fizjologiczne oraz przydatność w charakterystyce stopnia złośliwości i charakterystyce molekularnej glejaków. Doktorantka nie pomija najbardziej nowoczesnych i aktualnych kierunków rozwoju każdej z metod, by wymienić chociażby dyfuzję z gradientami oscylującymi (ODSE), DWI z międzywokselowymi ruchami inkoherencyjnymi (IVIM) czy Chemical Exchange Saturation Transfer imaging jako unikalnej techniki spektroskopowej. Artykuł jest spójnym, syntetycznym kompendium współczesnych technik rezonansowych w zastosowaniach neuroonkologicznych, napisanym logicznie i z głębokim zrozumieniem, opartym na ponad 200 (!) pozycjach piśmiennictwa. Jest niezbitym dowodem na niezwykle wysokie kompetencje naukowe lek. med. Pauliny Śledzińskiej-Bebyn.

Druga z prac to artykuł oryginalny, którego celem było określenie możliwości powiązania parametrów perfuzyjnych z kluczowymi cechami molekularnymi glejaków. Autorka udowodniła istotne zależności pomiędzy: rCBV i delecją CDKN2A, rCBV i rCBF i stopniem 4 glejaków wg WHO, rCBV i rCBF i glejakami IDH1-wildtype, rCBV i rCBF i glejakami z amplifikacją EGFR oraz amplifikacją PDGFRA. Warto podkreślić, że już na tym - relatywnie wczesnym etapie badawczym Doktorantka poszukuje

możliwości wykorzystania analizowanych parametrów w praktyce klinicznej. Przedstawia progi odcięcia rCBV dla delekcji CDKN2A oraz rCBV dla glejaków IDH1-wildtype.

W trzecim z artykułów, także oryginalnym, lek. med. Paulina Śledzińska-Bebyn skupiła się na powiązaniu obrazowania dyfuzyjnego z cechami genetycznymi glejaków. Przeanalizowała 10 z cech genetycznych w kontekście nie tylko parametru ADC, ale także innych cech obrazowych – wzmocnienia kontrastowego, T2/FLAIR mismatch, martwicy wewnątrz-guzowej, etc.

Dysertację uzupełnia krótkie podsumowanie wyników oraz trzy główne wnioski, choć obie te części stanowią niejako swoje powtórzenie. Wnioski odpowiadają postawionym celom i logicznie wynikają z przeprowadzonych analiz uzyskanych wyników. Doktorantka zwięźle je omawia w odniesieniu do badań perfuzyjnych, ADC oraz wskaźników radiologicznych – T2/Flair mismatch oraz wzmocnienia kontrastowego. Zwraca uwagę na możliwości zastosowań klinicznych, ograniczenia oraz kierunki rozwoju. W opinii Recenzentki potencjał badań radiologicznych jest niezwykle istotny i nie ogranicza się jedynie do przypadków, gdy przeprowadzenie biopsji nie jest możliwe. Jestem przekonana, że to właśnie szeroko rozumiana radiogenomika już w niedługiej przyszłości będzie określać spersonalizowane terapie w neuroonkologii.

Rozprawę zamyka skrócona bibliografia - 14 wybranych, zapewne najważniejszych w opinii Doktorantki pozycji piśmiennictwa oraz streszczenia w językach: polskim i angielskim.

Ostatecznie, w rozprawie znajdujemy pełne wersje wszystkich 3 artykułów będących jej podstawą. A na koniec - oświadczenia współautorów prac.

Recenzowana rozprawa jest dobrze zaplanowanym cyklem mającym na celu określenie możliwości powiązania wybranych sekwencji i technik rezonansowych z istotnymi cechami profilu molekularnego nowotworów. Tym samym wpisuje się w istotę najważniejszego kierunku dociekań naukowych nad badaniami patologii mózgu. O dojrzałości naukowej lek. med. dobitnie świadczy doskonała praca pogładowa jednoznacznie udowadniająca jej głębokie rozumienie aspektów molekularnych, technik MRI, oczekiwań leczenia onkologicznego. Na tej podstawie wybór celów konkretnych zadań badawczych był przemyślany i silnie zorientowany klinicznie. Do osiągnięcia celów Doktorantka nie wahała się, by sięgnąć po najnowocześniejsze techniki radiologiczne. Korzystała z nich świadomie, z pełnym zrozumieniem. Znaczną liczbę uzyskanych danych – obrazowych i molekularnych przedstawiła komunikatywnie, wnikliwie je interpretując.

Nie mam żadnych, istotnych uwag krytycznych do dysertacji, a o jej wyrównanym, wysokim poziomie jednoznacznie świadczy publikacja artykułów w renomowanych czasopismach europejskich i polskim o wysokich wskaźnikach wpływu.

W sposób naturalny rodzą się kolejne pytania i oczekiwania badawcze. Chciałabym dowiedzieć się czy w opinii Doktorantki którakolwiek z technik lub sekwencji ma szczególny potencjał kliniczny na polu radiogenomiki? czy i jakie kolejne projekty znajdują się w planach, a może są już na etapie realizacji? choćby badania określające wartość połączenia technik perfuzyjnych i dyfuzyjnych?

Reasumując, oceniam przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską lek. med. Pauliny Śledzińskiej-Bebyn jako niezwykle wartościową. W dysertacji zostały wypełnione warunki ustawowe: oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdzenie ogólnej wiedzy teoretycznej Kandydatki i Jej umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Stąd też stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i wnoszę o dopuszczenie lek. med. Pauliny Śledzińskiej-Bebyn do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na dobry poziom naukowy stawiam wniosek o nagrodzenie tej pracy jako wyróżniającej się.

Agata Majos

