

§

Poznań, 15 wrzesień 2025

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska
Zakład Neuroradiologii
Katedry Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii
UM w Poznaniu

Katulska Katarzyna
14.09.2025
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

O c e n a

rozprawy doktorskiej lekarz Pauliny Śledzińskiej-Bebyn

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

Rozprawa dotyczy oceny przydatności zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego (MRI) – w szczególności perfuzyjnych i dyfuzyjnych – w przewidywaniu stopnia złośliwości i profilu molekularnego glejaków mózgu. Tematyka ta jest niezwykle aktualna, wpisuje się w nurt badań nad radiogenomiką i personalizacją diagnostyki nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. W świetle najnowszej klasyfikacji WHO 2021, która wprowadziła konieczność uwzględnienia markerów molekularnych (IDH, 1p/19q, MGMT, TERT, EGFR), poszukiwanie nieinwazyjnych biomarkerów obrazowych ma fundamentalne znaczenie. Rozprawa podejmuje więc problem naukowo i klinicznie istotny, odpowiadający na realne potrzeby praktyki. W niniejszym doktoracie Autorka podejmuje ambitne wyzwanie zbadania możliwości analizy nowoczesnych technik obrazowania MRI w kontekście przewidywania profilu genetycznego glejaków. Praca koncentruje się na przydatności zaawansowanych technik

obrazowania MRI, w tym obrazowania perfuzyjnego oraz dyfuzyjnego, w przewidywaniu stopnia złośliwości i profilu molekularnego glejaków. Badanie to wpisuje się w rozwój nieinwazyjnych metod diagnostycznych, które mogą zwiększyć skuteczność leczenia i poprawić rokowanie pacjentów z glejakami.

Dlatego z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji pracy na stopień naukowy doktora nauk medycznych lek. lekarz Pauliny Śledzińskiej-Bebyn. Praca ta powstała na Uniwersytecie Medycznym Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy pod kierunkiem promotora o dużym doświadczeniu klinicznym i naukowym, jakim niewątpliwie jest Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Serafin i promotora pomocniczego dr hab. n. o zdr. Jacek Furtak Prof. PBS.

Cel pracy doktorskiej zrealizowano poprzez przeprowadzenie trzech prac naukowych. Do obrony przedstawiono cykl publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej. Wynikiem pracy jest cykl trzech publikacji, opublikowanych w latach 2024 i 2025

1. Beyond Conventional Imaging: Advancements in MRI for Glioma Malignancy Prediction and Molecular Profiling

Śledzińska-Bebyn Paulina, Furtak J, Bebyn M, Serafin Z.
2024;112:63–81. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2024.06.004>.
Magnetic Resonance Imaging IF=2.100 MNiSW=100.000

2. Investigating Glioma Genetics Through Perfusion MRI: rCBV and rCBF as Predictive Biomarkers

Śledzińska-Bebyn P, Furtak J, Bebyn M, Bartoszevska-Kubiak A, Serafin Z.
Magn Reson Imaging 2024;110318. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2024.110318>.
F=2.100 MNiSW=100.000

3. Diffusion Imaging in Gliomas: How ADC Values Forecast Glioma Genetic Profiles

Śledzińska-Bebyn P, Furtak J, Bebyn M, Bartoszevska-Kubiak A, Serafin Z.
Polish Journal of Radiology 2025;90:103-113. doi:10.5114/pjr/200967.
F=0.900 NiSW=70.000

Cykl prac jest zwartą całością dotyczącą jednej metody diagnostycznej i techniki oceny co jednoznacznie spełnia kryterium pracy doktorskiej. We wszystkich artykułach Doktoranta jest pierwszym Autorem. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest oparta o spójny tematycznie cykl 3 publikacji, w recenzowanych czasopismach, o łącznym współczynniku Impact Factor 5,100 i łącznej punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki 270 punktów.

Zwraca uwagę konkretność i zwartość wytyczonych celów, są one jednocześnie bardzo ważne pod względem dalszego postępowania diagnostycznego i są podstawą do zwięzłego podsumowania.

Przedstawiona do oceny praca liczy 90 stron, jest podzielona na 12 rozdziałów. Autorka postawiła siedem hipotez badawczych, dotyczących m.in. korelacji parametrów perfuzyjnych (rCBV, rCBF) i dyfuzyjnych (ADC) ze statusem molekularnym glejaków oraz możliwością predykcji rokowania i nawrotu choroby. Cele zostały jasno określone, a hipotezy sformułowane w sposób logiczny i uzasadniony literaturą. Ich oryginalność polega na kompleksowej próbie powiązania zaawansowanych technik MRI z całym panelem markerów molekularnych, co stanowi wartość dodaną pracy.

We wprowadzeniu Autorka przedstawiła problem kliniczny jakim są nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Przedstawia zmiany jakie w ostatnich latach dokonały się w zrozumieniu odmienności i rokowania różnych typów guzów mózgu co skutkowało rewolucją w ich klasyfikacji. klasyfikacja nowotworów Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN) według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO CNS5) integruje zarówno cechy histologiczne, jak i profile genetyczne, co pozwala na bardziej precyzyjną diagnostykę i stratyfikację pacjentów. Jednak w wielu przypadkach uzyskanie materiału odpowiedniego do analizy genetycznej może być trudne, szczególnie w sytuacjach, gdy lokalizacja guza uniemożliwia bezpieczne wykonanie biopsji. Autorka podkreśla wagę badań obrazowych technik nieinwazyjnych w kontekście precyzyjnego wstępnego rozpoznania choroby.

W przedstawionych pracach zwracają uwagę liczne tabele i ryciny, które poza nienaganną stroną techniczną, w całości odzwierciedlają omawiane tematy i w jednoznaczny sposób ilustrują omawiane zagadnienia.

Pierwsza praca pt Beyond Conventional Imaging: Advancements in MRI for Glioma Malignancy Prediction and Molecular Profiling Śledzińska-Bebyn Paulina, Furtak J, Bebyn M, Serafin Z. 2024;112:63–81. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2024.06.004>. Magnetic Resonance Imaging IF=2.100 MNiSW=100.000 stanowiła artykuł przeglądowy, podsumowujący dotychczasowe badania nad radiogenomiką w glejakiach. Szczególną uwagę poświęcono zaawansowanym technikom MRI w predykcji kluczowych markerów genetycznych, wskazując na istotne korelacje między parametrami perfuzyjnymi i dyfuzyjnymi a cechami molekularnymi nowotworów. Bardzo dużą wartość tej pracy stanowi opracowano protokół MRI do diagnostyki guzów mózgu, zgodny z międzynarodowymi wytycznymi BTIP . W nowoczesnym protokole badania wprowadzono techniki obrazowania perfuzyjnego i dyfuzyjnego. Ponadto Autorka wykazuje niekwestionowaną rolę radiogenomiki łączącą technikę obrazowa z metodami genetycznymi o wysokiej specyficzności techniki z niższą czułością. W omówieniu technik obrazowych Autorka podkreśla znaczenie badania perfuzyjnego i techniki dyfuzji.

W drugiej pracy badawczej, gdzie Doktorantka jest pierwszym Autorem (Investigating Glioma Genetics Through Perfusion MRI: rCBV and rCBF as Predictive Biomarkers Śledzińska-Bebyn P, Furtak J, Bebyn M, Bartoszevska-Kubiak A, Serafin Z. Magn Reson Imaging 2024;110318. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2024.110318>. IF=2.100 MNiSW=100.000). Praca skupiła się na analizie parametrów perfuzyjnych MRI oraz ich zastosowaniu w przewidywaniu kluczowych cech molekularnych glejaków. Jej celem była próba wyznaczenia wartości progowych parametrów perfuzyjnych dla przewidywania obecności kluczowych zmian genetycznych. W tej pracy najbardziej istotnym i ciekawym wnioskiem jest korelacja perfuzji z markerami genetycznymi gdzie wykazano, że wysokie wartości rCBV i rCBF były charakterystyczne dla glejaków z amplifikacją EGFR, homozygotyczną delecją CDKN2A oraz amplifikacją PDGFRA, co podkreśla ich agresywny fenotyp i zdolność do intensywnej angiogenezy.

W trzeciej pracy badawczej gdzie doktorantka jest pierwszym Autorem (Diffusion Imaging in Gliomas: How ADC Values Forecast Glioma Genetic Profiles Śledzińska-Bebyn P, Furtak J, Bebyn M, Bartoszevska-Kubiak A, Serafin Z. Polish Journal of Radiology 2025;90:103-113. doi:10.5114/pjr/200967. IF=0.900

MNiSW=70.000) poddano analizie obrazowania dyfuzyjnego (DWI) i wartości ADC w kontekście przewidywania cech genetycznych glejaków.

Materiał i metoda: Badaniem objęto około 70 pacjentów z histopatologicznie potwierdzonymi glejakami. Zastosowano rezonans magnetyczny z sekwencjami perfuzyjnymi (DSC) i dyfuzyjnymi (DWI) oraz analizę parametrów rCBV, rCBF i ADC. Wyniki obrazowe zestawiono z wynikami badań molekularnych obejmujących m.in. mutację IDH1, status metylacji promotora MGMT, mutację TERT oraz amplifikację EGFR. Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem testów korelacyjnych oraz analizy ROC dla oceny wartości predykcyjnej parametrów MRI. Metodyka jest adekwatna i nowoczesna, odpowiadająca standardom badań translacyjnych.

Wyniki: Autorka wykazała, że wybrane parametry perfuzyjne i dyfuzyjne mogą mieć znaczenie w przewidywaniu profilu molekularnego glejaków. W szczególności parametry rCBV i rCBF korelowały istotnie ze statusem IDH1 oraz metylacją promotora MGMT, natomiast wartości ADC miały znaczenie w różnicowaniu guzów o różnym stopniu złośliwości i w ocenie nawrotu. Analizy ROC potwierdziły wysoką czułość i swoistość dla części parametrów, co wskazuje na ich potencjał jako biomarkerów obrazowych. Wyniki są spójne z doniesieniami literaturowymi, a jednocześnie wnoszą element nowości poprzez kompleksową analizę w jednym badaniu.

Dyskusja i wnioski: Dyskusja jest pogłębiona i dobrze osadzona w literaturze. Autorka porównała swoje wyniki z pracami Liu (2023), Yuan (2020) oraz innymi badaniami nad radiogenomiką glejaków. Zwróciła uwagę na zgodność wyników dotyczących rCBV i IDH1, a także wskazała rozbieżności w zakresie ADC, co świadczy o krytycznym podejściu. Wnioski są logiczne, odpowiadają celom pracy i mają znaczenie translacyjne: parametry perfuzyjne i dyfuzyjne mogą w przyszłości wspierać lub częściowo zastępować diagnostykę molekularną, zwłaszcza w sytuacjach, gdy biopsja jest niemożliwa lub obarczona wysokim ryzykiem.

W mojej opinii do mocnych stron pracy należy:

- aktualna i ważna problematyka radiogenomiki,
- zastosowanie nowoczesnych metod MRI (DSC, DWI),
- kompleksowa analiza powiązań obraz–genom,
- przejrzysta prezentacja wyników,
- trafne i wyważone wnioski o charakterze klinicznym.

Praca ma pewne ograniczenia i najpewniej jest nim stosunkowo niewielka liczebność grupy badanej, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników, także brak walidacji w kilku ośrodkach, co byłoby istotne dla standaryzacji parametrów oraz brak oceny kliniczno-neuropsychologicznej pacjentów, która mogłaby rozszerzyć znaczenie wyników.

Uwagi te nie podważają wartości rozprawy, lecz wskazują kierunki dalszych badań.

Z obowiązku recenzenta pragnę przekazać Autorce pracy kilka uwag, które mogą być pomocne w dalszych etapach przewodu doktorskiego:

1. Skoro Autorka wykazała istotne korelacje między parametrami perfuzyjnymi MRI a mutacją IDH1, to czy – jej zdaniem – możliwe jest w przyszłości całkowite zastąpienie badań molekularnych obrazowaniem? Jakie byłyby tego etyczne i kliniczne konsekwencje?
2. W pracy przedstawiono wartości graniczne parametrów perfuzyjnych i dyfuzyjnych. Jak Autorka ocenia możliwość ich standaryzacji pomiędzy różnymi ośrodkami i typami skanerów MRI?
3. Analizowana grupa pacjentów liczyła około 70 chorych – czy Autorka uważa, że taka próba może stanowić podstawę do klinicznych rekomendacji, czy raczej jest punktem wyjścia do badań wieloośrodkowych?
4. Glejaki są heterogenne molekularnie i przestrzennie. Jak Autorka ocenia ryzyko błędu wynikającego z heterogenności wewnątrzguzowej – czy pojedynczy ROI w badaniu MRI może oddać cały profil molekularny guza?

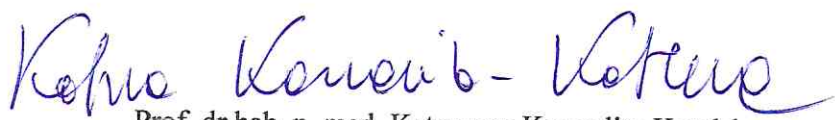
Recenzowana rozprawa doktorska jest wartościowym i oryginalnym opracowaniem naukowym, które wnosi nowe dane do diagnostyki obrazowej i radiogenomiki glejaków. Łączy nowoczesne techniki MRI z oceną molekularną, dając potencjalne narzędzie do poprawy diagnostyki i rokowania. Spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom doktorskim.

Uważam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska jest znaczącą i wartą szczegółowego zapoznania się z jej treścią przez neuroradiologów, neurochirurgów, neuropatologów. Mam nadzieję, że Autorka będzie kontynuować badania nad prezentowanym zagadnieniem.

Reasumując, uważam że rozprawa doktorska lek. Pauliny Śledzińskiej-Bebyn świadczy o dużej wiedzy Autorki w zakresie podjętego problemu i spełnia wszystkie wymogi stawiane do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych oraz rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. Pauliny Śledzińskiej-Bebyn do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uważam, że praca doktorska jest modelowym przykładem prowadzenia badań naukowych na tym etapie rozwoju doktoranta i **zasługuje na wyróżnienie.**

Z poważaniem


Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska

