

dr hab.n.med. Agnieszka Mizia-Malarz

Klinika Pediatrii, Katedry Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. Św. Jana Pawła II

Ul. Medyków 16

40-752 Katowice

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Anny Wojtyłko

„Wczesna kontrola TK pola operacyjnego jako próba obiektywizacji oceny doszczętności operacji GTR (Gross Total Resection) u dzieci leczonych z powodu neuroblastoma”

Rozprawa doktorska lek. Anny Wojtyłko dotyczy klinicznie istotnego problemu jakim jest ocena doszczętności operacji Gross Total Resection (GTR) u dzieci leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego współczulnego (neuroblastoma, NBL). Pracę zrealizowano w Oddziale Chirurgii Dziecięcej, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, kluczowym Ośrodku w Polsce zajmującym się chirurgią onkologiczną u dzieci, prowadzonym przez Pana Profesora Jana Godzińskiego.

Neuroblastoma jest jednym z najczęściej występujących pozaczaszkowych guzów litych u dzieci (7–10%), wywodzącym się z embrionalnej linii autonomicznej współczulnej w grzebieniu nerwowym. NBL jest nowotworem charakterystycznym dla wczesnego okresu dziecięcego, ze szczytem zachorowań do ukończenia 2. roku życia. Obraz kliniczny tego nowotworu zależny jest od umiejscowienia ogniska pierwotnego oraz stopnia zaawansowania choroby. Duży polimorfizm objawów klinicznych oraz wczesne występowanie przerzutów odległych generują duże trudności w ustaleniu rozpoznania i opóźniają rozpoczęcie właściwej terapii. Wg klasyfikacji Evansa wyodrębniono I-IVs stopnie zaawansowania choroby. Zazwyczaj (w około 70% przypadków) nerwiak zarodkowy współczulny rozpoznawany jest w fazie rozsianej choroby - stadium 4, z obecnością przerzutów odległych do układu chłonnego, wątroby, płuc, kości lub/i szpiku kostnego. Klasyfikacja międzynarodowa neuroblastoma (International Neuroblastoma Staging System, INSS) uwzględnia badanie kliniczne, radiologiczną ocenę rozległości procesu oraz możliwość chirurgicznej resekcji guza. Powyższa klasyfikacja nie uwzględniają jednak tzw.

chirurgicznych czynników ryzyka, niosących za sobą potencjalne ryzyko powikłań śród- i pooperacyjnych, których częstość notuje się u ok. 20% pacjentów. Europejskie Towarzystwo Onkologii Dziecięcej dla Neuroblastoma (International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma, SIOPEN) uwzględniając czynniki ryzyka śród- i pooperacyjnego, zaproponowało standardy opisujące radiologiczne czynniki ryzyka powikłań okołopooperacyjnych (Image Defined Risk Factors, IDRF). Na tej podstawie wyodrębniono dwie grupy: guzy bez radiologicznych czynników ryzyka powikłań okołopooperacyjnych (L1) oraz guzy z obecnym co najmniej jednym IDRF. Leczenie chirurgiczne zaawansowanych postaci NBL, zwłaszcza z obecnością IDRF, stwarza istotne trudności. Rekomendowanym postępowaniem w przypadku guzów stadium III i IV IDRF(+) jest resekcja powyżej 90% masy guza w procedurze Gross Total Resection (GTR), co znacząco poprawia rokowanie w tej grupie pacjentów.

Po zabiegu GTR u dzieci z NBL wielkie znaczenie ma dokładna ocena masy resztkowej guza. Aktualnie brak jest jednolitych wytycznych dotyczących kontroli doszczętności resekcji NBL po zabiegu GTR. Nie jest jasno określony wybór metody obrazowania pooperacyjnego (TK czy MRI), wybór metody obliczania resztkowej masy guza czy optymalny termin kontroli obrazowej w okresie pooperacyjnym. Doktorantka w przedstawionej pracy podjęła się tego zadania.

Z powyższego względu uważam, że podjęcie przez lek. Annę Wojtyłko badań mających na celu ocenę przydatności wczesnej kontroli tomograficznej (WKT) tj. do 7. doby pooperacyjnej włącznie oraz przydatności wybranej metody obliczania masy resztkowej guza do obiektywizacji oceny doszczętności operacji GTR u dzieci leczonych z powodu NBL jest jak najbardziej uzasadnione i stanowi dojrzałą analizę tego zagadnienia. Doktorantka podjęła się również próby prognozowania wpływu wczesnej kontroli tomograficznej na bardziej precyzyjną kwalifikację pacjentów do właściwego ramienia terapeutycznego po zabiegu.

Przedstawiona mi do oceny praca cechuje się układem typowym dla rozpraw doktorskich. Ma istotne wartości poznawcze, napisana jest w formie zaplanowanego, przemyślanego projektu.

Dysertacja ma charakter monografii - przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom. Zawarta jest na 129 stronach, układ pracy jest typowy, praca zawiera kolejne rozdziały: **Wstęp, Założenia i Cele Pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Omówienie wyników i dyskusja, Podsumowanie, Wnioski, Piśmiennictwo**. Pracę uzupełniają **Streszczenia** w języku polskim i angielskim. Wykaz skrótów umieszczony jest na początku pracy co ułatwia czytającemu na bieżąco identyfikowanie stosowanej w rozprawie terminologii. Dysertacja zawiera 27 rycin, do których zaliczono również 11 obrazów TK i rekonstrukcji 3D prezentowanych pacjentów, 17 tabel oraz 117 pozycji piśmiennictwa. Na końcu pracy umieszczono spis tabel oraz rycin. Praca zawiera

również Aneks, w którym Doktorantka umieściła **Formularz świadomej zgody** na wykorzystanie danych klinicznych małoletniego pacjenta z przebiegu wczesnej kontroli pooperacyjnej po resekcji neuroblastoma. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje nie budzą istotnych zastrzeżeń.

Obszerny **wstęp** pracy uwzględnia szczegółowe dane dotyczące m.in. embriologii, etiologii, obrazu klinicznego, diagnostyki obrazowej, histopatologicznej i molekularnej oraz leczenia ze szczególnym naciskiem na leczenie chirurgiczne, co jest tematem dysertacji. W związku z powyższym, w odrębnym rozdziale Autorka szczególną uwagę zwraca na czynniki ryzyka powikłań operacyjnych określane jako IDRF. Doktorantka analizuje temat leczenia chirurgicznego przeprowadzając czytelnika od tematu biopsji guza, poprzez wszystkie warianty resekcji guza, skupiając się na resekcji niemal całkowitej (Gross Total Resection, GTR) co stanowi zasadniczy temat pracy. Wstęp jest świetnym, napisanym przejrzystym, w sposób ekspercki przygotowaniem do dalszej części pracy. Autorka nie uniknęła jednak nielicznych błędów interpunkcyjnych.

Przedstawione **cele** pracy stanowią konkretne 3 zadania:

1. Ocena przydatności Wczesnej Kontroli Tomograficznej (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) do maksymalizowania obiektywności oceny doszczędności operacji GTR (Gross Total Resection) u dzieci leczonych z powodu NBL.
2. Ocena przydatności wybranej metody obliczania masy resztkowej guza do maksymalizowania obiektywności oceny doszczędności operacji GTR (Gross Total Resection) u dzieci leczonych z powodu neuroblastoma.
3. Prospektywna prognoza wpływu Wczesnej Kontroli Tomograficznej (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) na bardziej precyzyjną alokację pacjentów po operacji GTR leczonych z powodu neuroblastoma do właściwej ścieżki terapeutycznej.

Metodyka pracy zawiera schemat pozyskiwania danych na podstawie dokumentacji medycznej od dzieci leczonych z powodu neuroblastoma w Oddziale Chirurgii Dziecięcej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu. Ze szczególną dokładnością analizowano każdy protokół leczenia operacyjnego, uwzględniając trudności śródoperacyjne oraz potencjalną możliwość subtotalnej resekcji guza. Należy w tym miejscu podkreślić, że Oddział Chirurgii Dziecięcej we Wrocławiu ma największe doświadczenie w chirurgii onkologicznej u dzieci w Polsce co jest wielkim sukcesem Promotora Projektu, Pana Prof. Jana Godzińskiego. Leczenie chirurgiczne dzieci z nowotworami prowadzone jest w tamtejszym Ośrodku od lat, a z doświadczenia i umiejętności Pana Profesora jak i Zespołu korzystają dzieci z całego kraju.

Materiał badawczy stanowiło 61 pacjentów operowanych z powodu NBL w latach 2017-2022.

Pacjenci spełnili kryteria włączenia:

- Guz z IDRF ≥ 1
- Pacjenci z wykonaną wczesną kontrolą tomograficzną do 7 doby pooperacyjnej włącznie
- Pacjenci u których operator subiektywnie ocenił poziom doszczętności zabiegu na $> 90\%$ (GTR)

Grupę wyodrębniono spośród wszystkich 94 dzieci z NBL zoperowanych w w/wy latach, spośród których 33 nie spełniło kryteriów włączenia.

Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo z uwzględnieniem liczebności populacji badanej.

Wyniki pracy przedstawiono w sposób przejrzysty, usystematyzowany z wykorzystaniem 13 tabel oraz 11 rycin. Dodatkową wartość stanowi dokumentacja fotograficzna (TK oraz rekonstrukcje 3D TK) od prezentowanych 2 pacjentów. Wyniki obejmują charakterystykę grupy z uwzględnieniem wieku, płci, lokalizacji, stadium zaawansowania oraz rozpoznań histopatologicznych. Autorka wykazuje, że na podstawie kontrolnego badania TK wykonanego do 7 doby po zabiegu doszczętność resekcji na poziomie 95–100% uzyskano u 30 pacjentów (49,2%), z kolei doszczętność na poziomie 90–94% uzyskano u 9 pacjentów (14,8%). Powyższe grupy badane spełniły kryteria GTR. U 22 dzieci (36,06%) zabieg, pomimo subiektywnej kwalifikacji chirurga do GTR, nie spełnił kryteriów GTR (resekcja poniżej 90%).

Wykazano znamiennej zależność pomiędzy doszczętnością GTR, a lokalizacją guza pierwotnego. Spośród 38 guzów zlokalizowanych w nadnerczach, 25 (65,8%) osiągnęło maksymalny poziom doszczętności GTR. Dodatkowo wykazano, że w przypadku guzów o mniejszej ilości IDRF istnieje znamiennej częstsza możliwość doszczętnego zabiegu. Wykazano również, że tylko pacjenci, których resekcja nie spełniła kryteriów GTR, mieli niepowodzenie w leczeniu (progresję choroby lub zgon).

Wskazana korekta w pracy: Tabela 6 (str. 71), warto opisać „Wiek (lata)” dla bardziej czytelnej formy. Informacje odnośnie statystycznie istotnych wyników (str. 92) wymagają poprawy stylistycznej. Dodatkowo udział odsetkowy analizowanych grup wymaga poprawy (22 pts=30,06%). Korekty wymagają błędy interpunkcyjne w pracy.

Omówienie wyników i dyskusja zawarte są na 15 stronach w sposób uporządkowany i przejrzysty. Autorka podnosi zalety wykonywania tomografii komputerowej zarówno przed zabiegiem jak i po zabiegu z uwagi na krótki czas badania, a tym samym krótką sedację małego dziecka oraz bardzo dobry obraz TK wystarczający do interpretacji zarówno przed jak i po zabiegu. Doktorantka donosi, że wg danych z literatury zarówno TK jak i MRI są rutynowo stosowane, bez

wskazywania wyższości jednego z badań. W prezentowanej pracy Autorka rekomenduje czas wykonywania badań obrazowych po zabiegu do 7 dnia włącznie. Wydaje się to uzasadnione dla jak najbardziej obiektywnej oceny, mając na uwadze następujące szybko u dziecka wytwórcze procesy regeneracyjne w łoży pozabiegowej lub ew. wczesną wznowę choroby. Doktoranta nie znajduje jednak w piśmiennictwie rekomendowanego czasu kontroli obrazowej po zabiegu. Podnoszone w literaturze korzyści z obrazowania śródoperacyjnego (MRI) jest aktualnie słabo wykorzystywane z uwagi na związane z tym trudności logistyczne i techniczne.

Doktorantka podnosi, że dokładna ocena GTR po zabiegu ma istotny wpływ na odpowiednią kwalifikację dzieci do grup ryzyka, a tym samym wyboru dla nich dalszej opcji terapeutycznej. Obserwacja od 5 mcy–5 lat i 8 mcy wykazała u 51 dzieci całkowitą remisję, w tym u wszystkich 39 dzieci ze spełnionymi warunkami GTR.

Niepowodzenia leczenia (progresja lub zgon) odnotowano wyłącznie u pacjentów u których resekcja nie spełniała kryterium GTR. Przytoczone dane literaturowe są zgodne z obserwacją Doktorantki. Dodatkowo Autorka zaznacza, że podobnie jak w Jej analizie, tak w danych literaturowych obecność IDRF zwiększa trudność resekcji guza i może mieć wpływ na zmniejszenie doszczędności GTR oraz zwiększenie powikłań chirurgicznych.

W pracy Doktorantka podjęła się również porównania subiektywnej oceny stopnia wyresekowania zmiany przez chirurga operującego (na podstawie protokołów operacyjnych) względem stopnia resekcyjności określonego na podstawie TK. Wykazała, że subiektywna ocena chirurga może nie odzwierciedlać realnej sytuacji pozabiegowej. Obiektywna ocena doszczędności resekcji dokonana za pomocą badań obrazowych przed- vs pooperacyjnych wydaje się dokładniejsza. Autorka podnosi temat utworzonego przez komitet SIOP raportu z operacji NBL-INSRF (International Neuroblastoma Surgical report Form) dla każdego regionu anatomicznego z uwzględnieniem IDRF, co pozwala na obiektywizację oceny doszczędności zabiegu GTR. Przyznaje, że przeprowadziła wnikliwą analizę protokołów operacyjnych, jednak brak ich ujednoczenia na bazie INSRF powodował, że zadanie to było możliwe do wykonania, ale znacznie trudniejsze.

W dyskusji wymaga przeredagowania zdanie: „U jednego z guzów..”, str. 105. Dod. błąd literowy (linia 2 strona 106), błąd w udziale % (linia 7, str. 110 - 22 dzieci tj 36.06%) i dość liczne błędy interpunkcyjne.

W **podsumowaniu** Autorka w sposób esencjonalny przekazuje główne ustalenia wynikające z pracy. Uwieńczeniem ich jest umieszczony diagram stanowiący resume badania. Dla poprawy czytelności diagramu proponowałabym w grupie z „niespełnionymi warunkami GTR” wyodrębnić grupę „wznowa” w której znalazłyby się dzieci: z całkowitą remisją po wznowie

(n=4) i z progresją choroby (n=4). W przypadku progresji choroby proponowałabym zmianę skrótu na PD zamiast PR co sugeruje „partial remission”.

Praca zawiera 3 wnioski:

1. WKT (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) pola operacyjnego po zabiegu GTR u dzieci leczonych z powodu NBL pozwala uniknąć – poprzez wyprzedzenie – procesów występujących w łożu pooperacyjnej, obserwowanych zwykle podczas późnej kontroli pooperacyjnej i wpływających niekorzystnie na dokładność obrazowania późnego.
2. Wybór TK ze wzmocnieniem kontrastowym jako metody obrazowania wydaje się być optymalny i wskazany u pacjentów poddanych wczesnej kontroli doszczętności GTR u dzieci leczonych z powodu NBL z powodu wysokiej zdolności do identyfikacji resztkowej masy guza jako unaczynionej struktury tkankowej i małego obciążenia badanego pacjenta poprzez zastosowanie jedynie krótkotrwałej sedacji.
3. Wyniki niniejszej rozprawy pozwalają przyjąć założenie, że wpływ WKT (do 7. doby pooperacyjnej włącznie) u dzieci po operacji GTR leczonych z powodu NBL na bardziej precyzyjną alokację pacjentów do właściwej ścieżki terapeutycznej skłoni do ujednolicenia protokołów operacyjnych poprzez doprecyzowanie poziomu doszczętności procedury, co w konsekwencji powinno wpłynąć na poprawę wyników leczenia i utrzymania WKT jako metody weryfikującej.

Wnioski odnoszą się do wyników i doświadczeń zdobytych w trakcie analizy bazy danych. Stanowią odpowiedź na postawione cele pracy. W moim odczuciu wnioski są bardzo praktyczne i z pewnością będą wykorzystane w praktyce klinicznej.

W aneksie pracy umieszczony jest również wzór formularza świadomej zgody na wykorzystanie danych klinicznych małoletniego pacjenta. Świadczy to o rzetelności przygotowanej dysertacji i jest kolejnym potwierdzeniem dojrzałości naukowej Doktorantki.

Właściwie dobrane **piśmiennictwo** ułożone według kolejności cytowań liczy 117 pozycji, w tym większość z ostatnich 5 lat. W niektórych cytowaniach brakuje szczegółowych danych dotyczących numerów stron publikacji co wymaga uzupełnienia.

Reasumując, przedstawiony w formie dysertacji materiał ma charakter unikalnej, retrospektywnej analizy dzieci z neuroblastoma po resekcji guza. Dyskusja świadczy o świetnym zrozumieniu tematu, a wyniki pracy z pewnością będą pomocne w codziennej praktyce klinicznej, będąc jednocześnie źródłem inspiracji do przyszłych badań naukowych. Z pewnością interesujące byłoby kontynuowanie obserwacji pacjentów po GTR.

Poza drobnymi błędami edytorskim praca jest napisana starannie i przejrzysto, a prezentowane tabele i ryciny są czytelne (korekty w mojej ocenie wymaga rycina 27, dla poprawy jej czytelności). Autorka nie ustrzegła się błędów literowych i stylistycznych co oczywiście nie umniejsza wartości pracy. Poczynione uwagi, nie wpływają na kompleksową, jednoznacznie pozytywną ocenę pracy zarówno pod względem merytorycznym, jak i edytorskim.

Rozprawa doktorska

lek. Anny Wojtyłko

Temat rozprawy: „Wczesna kontrola TK pola operacyjnego jako próba obiektywizacji oceny doszczętności operacji GTR (Gross Total Resection) u dzieci leczonych z powodu neuroblastoma”,

stanowi dobrze opracowaną dysertację. Praca spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady **Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu** wniosek o dopuszczenie lek. Anny Wojtyłko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. **Jednocześnie uważam, że rozprawa lek. Anny Wojtyłko zasługuje na wyróżnienie.**

Katowice, 12.02.2024 r.



