

Uniwersytet Rzeszowski
Al. Rejtana 16 C, 35-959 Rzeszów



Klinika Onkohematologii Dziecięcej
Katedra Pediatrii
Instytut Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski

Dr hab. n. med. Radosław Chaber, prof. UR
Katedra Pediatrii. Klinika Onkohematologii Dziecięcej
Instytut Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski

Rzeszów, 17.03.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Anny Wojtyłko pt.:

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

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. Jana Godzińskiego oraz promotora pomocniczego - dr n. med. Anny Kołtowskiej. Jej tematem jest ocena przydatności Wczesnej Kontroli Tomograficznej (WKT) do obiektywizacji oceny doszczętności operacji Gross Total Resection (GTR) wykonywanej u dzieci z neuroblastoma (NBL).

Praca została wydana w formie oprawionego maszynopisu liczącego łącznie 129 stron. Praca ma typowy układ stosowany w rozprawach doktorskich z podziałem na rozdziały: wstęp, założenia i cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie (w języku polskim i angielskim), spis rycin i tabel oraz piśmiennictwo. Praca zawiera wykaz skrótów, 17 tabel oraz 27 rycin. Piśmiennictwo obejmuje 117 pozycji literaturowych pochodzących głównie z ostatnich kilku lat z dominacją literatury anglojęzycznej.

Cała rozprawa napisana jest w zwięzłym i syntetycznym stylu. Szata graficzna w postaci tabel i rycin jest cennym uzupełnieniem ilustrującym zastosowaną metodykę oraz otrzymane wyniki i znacząco ułatwia ich interpretację.

W rozdziale I, będącym wstępem prezentowanej rozprawy, zostały obszernie przedstawione podstawowe informacje dotyczące biologii, epidemiologii oraz postępowania w NBL.

Doktorantka przedstawiła aktualny stan wiedzy w sposób merytoryczny i systematyczny ukazując jednocześnie wagę podjętego tematu badawczego w aspekcie poznawczym, a przede wszystkim praktycznym. Część ta jest napisana w sposób bardzo przemyślany i konkretny, ale jednocześnie zawiera wszystkie najważniejsze informacje dotyczące tego nowotworu. Taka forma przedstawienia aktualnego stanu wiedzy nt. NBL jest dowodem dojrzałości naukowej Doktorantki oraz świadczy o dogłębnej znajomości przedstawianego tematu. Należy również wskazać na pewne nieścisłości oraz niefortunne sformułowania, jakich nie ustrzegła się Doktorantka w tej części pracy, na przykład:

- strona 24 – za objaw patognomiczny uważa się objaw, którego występowanie u pacjenta często wystarcza do rozpoznania choroby, czyli cechuje się blisko 100% specyficznością. Dlatego sformułowanie, że zwapnienia są „patognomiczne” dla NBL nie jest do końca prawdziwe, gdyż mogą one także występować np. w potworniakach oraz w innych, szybko rosnących guzach.

- strona 28 – Autorka omawiając diagnostykę izolowanych zmian przy postępowaniu w izolowanych zmianach w nadnerczach u noworodków do 90 doby życia sugeruje, iż zaleca się wykonanie badania w kierunku amplifikacji genu N-Myc z krwi obwodowej. Badanie to rzeczywiście było uwzględnione w niektórych wcześniejszych protokołach jako badanie naukowe, jednak obecnie nie jest to standardowe postępowanie

- strona 30 – brak wyjaśnienia terminu „funkcja pro-EMT”

- strona 41 – wśród możliwych metod leczenia NB nie wymieniono immunoterapii anti-GD2, która istotnie poprawiła wyniki leczenia NBL wysokiego ryzyka i co należało podkreślić we wstępie oraz na stronie 63, gdzie Doktorantka wymienia przyczyny poprawy wyników leczenia NBL w ostatnich latach. Immunoterapia została jednak wymieniona nieco później, w sekcji leczenia NBL wysokiego ryzyka na stronie 43.

Wskazane powyżej uwagi mają głównie charakter formalny i w żaden sposób nie umniejszają istotnie wysokiego poziomu merytorycznego tej części przedstawionej do oceny pracy doktorskiej.

Część 2 rozprawy zawiera szczegółowe założenia i cele pracy, które zostały przedstawione w 3 punktach. Poprawność ich sformułowania nie budzi wątpliwości.

W rozdziale 3 przedstawiono materiał i metody. Badaniem objęto 61 dzieci leczonych na Oddziale Chirurgii Dziecięcej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu w latach 2017-2022 z powodu NBL. Biorąc pod uwagę epidemiologię NBL, zebranie tak dużej grupy pacjentów (dodatkowo, poprzez kryteria wyłączenia, nie jest to cała grupa dzieci z NBL) w tak krótkim czasie zasługuje na szczególne uznanie i stanowi o dużej wartości otrzymanych wyników.

Opis populacji badanej oraz metodyki badania jest kompletny i jednoznaczny. Metodyka badania jest dodatkowo zobrazowana dwoma rycinami, które ułatwiają zrozumienie schematu badania i pokazują jego kolejne etapy.

W kolejnej, 4 części rozprawy przedstawiono uzyskane wyniki przeprowadzonych analiz. W części tej zamieszczono również przykładowe pomiary objętości guza na skanach TK, które ilustrują granice guza przed operacją oraz obraz pola operacyjnego i ewentualne zmiany resztkowe po jego resekcji. Jest to cenne uzupełnienie wyników przedstawionych w formie tabelarycznej i rycin.

Moje uwagi dotyczące tej części rozprawy doktorskiej są następujące:

- tabela 10, w której Doktorantka podaje dobę pooperacyjną, w której wykonano WKT po GTR – zgodnie z przyjętą metodyką, doba maksymalna powinna być ≤ 7 , a jest 8

- ostatnie zdanie sekcji 4.2.1. Wyniki kontroli tomograficznej (strona 76) – „Dla każdego pacjenta obliczono...” – czy to zdanie jest błędem edytorskim? Także streszczenie (str. 10) zawiera sformułowanie: [...] doszczętność wykonanego zabiegu GTR, która dla całej grupy łącznie wynosiła w grupie: średnia – 5,59, [...]. Czy chodziło tu o dobę po zabiegu, w której wykonano WKT?

- sekcja 4.3 „Wyniki resekcji odległe / Przeżycie” oprócz analizy wpływu doszczętności zabiegu GTR na wyniki leczenia, powinna zostać uzupełniona o podanie parametrów

jak wiek dziecka, lokalizacja guza, stopień zaawansowania NBL oraz obecność amplifikacji MYCN w grupie dzieci pozostającej w remisji oraz w grupie ze wznową i progresją choroby.

- sekcja 4.3.1. Obserwacja a przeżycie (strona 93) – brakuje informacji o medianie czasu obserwacji

Część V rozprawy doktorskiej, czyli omówienie wyników i dyskusja, została przedstawiona w sposób rzeczowy i wnikliwy. Wyniki uzyskane w ramach realizacji pracy doktorskiej zostały skonfrontowane z wynikami podobnych opracowań. Rozdział ten stanowi wyraz dojrzałości naukowej Doktorantki, zrozumienia przeprowadzonych badań i ich krytycznej analizy w stosunku do prac innych grup badawczych. Interpretacja uzyskanych wyników i zależności jest poprawna. Drobnym mankamentem tej części rozprawy jest zbyt częste powtarzanie informacji podanych i omówionych już wcześniej. W części, w której omówiono odległe wyniki leczenia, Doktorantka podaje, że przyczyną zgonu u 2 pacjentów były powikłania leczenia skojarzonego, zabrakło jednak informacji, czy były to zgony w remisji bądź progresji NBL. Istotną byłaby także bardziej szczegółowa informacja (wiek, stadium zaawansowania, lokalizacja guza, status MYCN) dotycząca grupy 8 dzieci ze wznową/progresją choroby. Bez znajomości statusu ich choroby, wnioskowanie dotyczące zależności pomiędzy stopniem doszczętności zabiegu a wynikami leczenia pozostaje zbyt daleko idącym uproszczeniem. Cenną obserwacją jest natomiast wykazanie statycznie istotnej różnicy pomiędzy doszczętnością resekcji a liczbą IDRF w obrazowaniu przedoperacyjnym, co potwierdza zasadność ich określania.

Część VI to podsumowanie, które w sposób zwięzły i rzeczowy, w punktach przedstawia najważniejsze aspekty przeprowadzonego badania

Część VII zawiera wnioski końcowe. Najważniejszymi, fundamentalnymi wnioskami przedstawionego badania było udowodnienie, iż subiektywna, wizualna ocena chirurga dotycząca zakresu resekcji jest niewystarczająca i obarczona dużym ryzykiem błędu oraz, że jest możliwa jej obiektywizacja dzięki zastosowaniu WKT. Tym samym Doktorantka w zupełności zrealizowała cele i odpowiedziała na pytanie badawcze, jakie sobie postawiła przed rozpoczęciem realizacji tego projektu. Przedmiotem tego badania nie było jednak porównanie tomografii komputerowej z

innymi metodami obrazowania dla oceny doszczętności, ani określenia optymalnego czasu wykonania kontroli obrazowej po zabiegu. Dlatego sformułowania dotyczące zalet TK oraz optymalnego czasu, w jakim powinna zostać wykonana, nie zostały podparte wynikami badań Doktorantki i nie powinny być traktowane jako wnioski. Powinny one zostać ograniczone wyłącznie do dyskusji.

Podsumowanie

Nowotwory u dzieci występują bardzo rzadko, stanowią zaledwie 1% wszystkich zachorowań na chorobę nowotworową. Rocznie w Polsce rozpoznaje się ją u ok 1200-1300 dzieci. Neuroblastoma, choć jest jednym z częściej występujących nowotworów, zwłaszcza wśród dzieci młodszych do 5 roku życia, jest rozpoznawana jedynie u około 70-80 pacjentów/rok. Powyższa epidemiologia jest powodem ogromnych trudności w zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań klinicznych, których wyniki byłyby podstawą do sformułowania standardów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego opartych na dowodach naukowych. Zebranie odpowiednio licznej i homogenicznej grupy pacjentów bez współpracy wieloośrodkowej, często międzynarodowej, jest bardzo trudne, a często niemożliwe. Dlatego podjęty przez Doktorantkę temat pracy doktorskiej, który dodatkowo został zrealizowany na relatywnie dużej grupie pacjentów, jest bardzo ważny. Ponadto, wykorzystanie nowoczesnych metod komputerowego przetwarzania obrazów radiologicznych i ich implementacja do celów WKT, czyni tę rozprawę wartościową także pod względem naukowym, tym bardziej, że w literaturze brakuje podobnych opracowań.

Uważam, że lek. med. Anna Wojtyłko wykazała się umiejętnością samodzielnej pracy naukowej. Przeprowadzone przez nią badanie zostało zaplanowane w sposób przemyślany i poprawny pod względem metodologicznym. Posiada także walor oryginalności. Uzyskane wyniki, oprócz tego, że rozwijają wiedzę na temat leczenia chirurgicznego NBL u dzieci, mają także duże znaczenie praktyczne. Najważniejszy wniosek - konieczność wykonywania WKT jako oceny doszczętności GTR, w zasadzie już teraz może zostać zaimplementowany do codziennej praktyki klinicznej.

Do ograniczeń tej rozprawy zaliczyłbym częściową jedynie realizację jednego z przyjętych wyjściowo celów, tj. prospektywną prognozę wpływu WKT na bardziej precyzyjną alokację pacjentów po operacji GTR leczonych z powodu NBL do właściwej

ścieżki terapeutycznej. Zabrakło tutaj analizy w ilu przypadkach informacja o rzeczywistej skali doszczętności resekcji wpłynęłaby na zmianę postępowania pooperacyjnego (np. intensyfikacja i/lub zmiana pola napromieniania) u 22 dzieci, u których zabieg, pomimo subiektywnej kwalifikacji chirurga do GTR, nie spełnił kryteriów GTR. Ponadto w analizie wyników leczenia w zależności od stopnia GTR nie uwzględniono innych ważnych parametrów rokowniczych, tj. wiek dziecka, stadium zaawansowania, lokalizację guza, status genetyczny guza, w tym MYCN.

Moja ogólna ocena przedłożonej rozprawy doktorskiej jest bardzo pozytywna. Wskazuje ona na bardzo dobre przygotowanie teoretyczne oraz na opanowanie warsztatu badawczego, a przede wszystkim na głębokie zrozumienie podjętego tematu, które wynika z doświadczenia zawodowego Doktorantki. Wysoko oceniam także wartość naukową rozprawy, a uwagi przedstawione w recenzji nie mają istotnego wpływu na jej końcową, wysoką ocenę.

Przedłożona 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). Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie pani lek. med. Anny Wojtyłko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto składam wniosek o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej. Za wyróżnieniem przemawia wysoka wartość uzyskanych wyników pod względem naukowym, duża oryginalność podjętego tematu, a przede wszystkim możliwość wykorzystania wniosków w praktyce klinicznej.

Dr hab. n. med. Radosław Chaber, prof. UR

