

Gdańsk, 23 XII 2020 r.

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Kloc
Katedra Psychologii i Socjologii Zdrowia
oraz Zdrowia Publicznego SZP
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Warszawska 30
10-082 Olsztyn

Recenzja

Rozprawy doktorskiej

lek. med. Małgorzaty Milnerowicz

p.t.

„Analiza strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu operacyjnym nowotworów kręgosłupa ze szczególnym uwzględnieniem przedoperacyjnej embolizacji”

W odpowiedzi na uchwałę Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 353/X/2020 z dnia 22 października 2020 roku przyjąłem na siebie obowiązek przygotowania recenzji rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Małgorzaty Milnerowicz p.t.: „Analiza strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu operacyjnym nowotworów kręgosłupa ze szczególnym uwzględnieniem przedoperacyjnej embolizacji”. Promotorem rozprawy jest Pani prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska (i prof. dr hab. n. med. Jerzy Garcarek) wraz z promotorem pomocniczym Panem dr n. med. Rafałem Załuskim.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy trudnych zagadnień technicznych w chirurgicznym leczeniu nowotworów kręgosłupa w Polsce i na świecie. Dowodzi, że tematyka pracy dotyka aktualnych problemów sposobu postępowania i leczenia operacyjnego. O ile tematyka embolizacji nowotworów śródczaszkowych jest szeroko omawiana w piśmiennictwie od kilkadziesiąt lat, to embolizacja nowotworów kręgosłupa przed leczeniem operacyjnym jest dość wąsko i ubogo reprezentowana w piśmiennictwie polskim i światowym. Przedstawianie

dużego materiału z ośrodków mających doświadczenie oraz duży materiał pozwala w przyszłości na przygotowanie precyzyjnych algorytmów postępowania oraz wyznaczenia ośrodków referencyjnych.

Monografia złożona na moje ręce, licząca 170 strony maszynopisu, posiada typowy dla dysertacji doktorskich układ treści w tym 99 tabel oraz 34 rycin i wykresów w postaci kolorowych diagramów. W krótkim wstępie, autorka przedstawiła przejrzyście podział nowotworów kręgosłupa, ich epidemiologię, współczesną diagnostykę, znaczenie biopsji guzów kręgosłupa w wyborze metod leczenia i objawy kliniczne. W pracy przedstawiono znaczenie i rolę unaczynienia kręgosłupa i rdzenia oraz nowotworów kręgosłupa. Doktorantka omówiła techniki badań naczyniowych kręgosłupa, środki embolizacyjne, wskazania i przeciwwskazania do embolizacji. Przedstawiono strategię terapeutyczną w przypadkach nowotworów pierwotnych i wtórnych w zależności od aktywności i inwazyjności nowotworów kręgosłupa w oparciu o klasyfikację Ennekinga. Autorka omawia interesujące współczesne metody usuwania nowotworów kręgosłupa: en bloc, usunięcie przez rozkawałkowanie (debulking) i zabiegi odbarczające w oparciu o system klasyfikacji chirurgicznej opracowany przez Weinsteina, Borianiego, Biaginiego (WBB), w którym położenie i zasięg nowotworu warunkuje dostęp operacyjny. Omówiono znaczenie skal niestabilności kręgosłupa (SINS, Asduoriana) do podjęcia decyzji stabilizacji. Bardzo istotne jest również podjęcie decyzji o wyborze metody leczenia zależnej od indywidualnego rokowania i przewidywalnego czasu przeżycia pacjenta (skale Tokuhashi i Tomity i ich modyfikacje). Na zakończenie pierwszej części, autorka omawia niezwykle cenny algorytm leczenia nowotworów przerzutowych kręgosłupa w zależności od omawianych wyżej analizowanych parametrów.

W rozdziale „Cel pracy” autorka uzasadnia zaplanowane przez siebie badania w nawiązaniu do przedstawionego we wstępie współczesnego stanu wiedzy w zakresie ocenianego przez siebie przedmiotu. Celem przedstawionej mi do oceny rozprawy była analiza charakterystyka pacjentów poddawanych i niepoddawanych embolizacji oraz wpływu embolizacji na doszczętność leczenia operacyjnego i okołoperacyjną utratę krwi w tym wpływu materiału embolizacyjnego, liczbę tętnic zembolizowanych i niezembolizowanych, rodzaju tętnic zaopatrujących nowotwór. czasu od zabiegu embolizacji do operacji, typu histopatologicznego, stopnia unaczynienia nowotworu, jego lokalizacji i wielkości. Ocenie poddano również wpływ

typu zabiegu chirurgicznego oraz czas operacji na okołoperacyjną utratę krwi. Analizie poddano również ocenę doszczętności embolizacji w kontekście liczby naczyń zembolizowanych i niezembolizowanych, rodzaju naczyń zaopatrujących nowotwór, rodzaju materiału embolizacyjnego i lokalizacji nowotworu. Ocenie poddano również czasu zabiegu, powikłania, długości pobytu w szpitalu i ocenę stanu ogólnego pomiędzy grupami pacjentów poddawanych i niepoddawanych embolizacji. Głównym celem pracy była identyfikacja w/w czynników wpływających na zmniejszenia okołoperacyjnej utraty krwi i poprawy widoczności pola operacyjnego oraz ocena bezpieczeństwa i skuteczności embolizacji.

Metody badawcze zastosowane w pracy są prawidłowe i nie budzą moich zastrzeżeń. Przedmiotem badań była grupa 75 pacjentów z 81 nowotworami kręgosłupa leczonych operacyjnie w latach 2008–2018 w Klinice Neurochirurgii oraz w Pracowni Naczyniowej Zakładu Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, których historie choroby zostały poddane retrospektywnej analizie. Pacjenci przeszli łącznie 95 operacji, z czego 11 nowotworów było operowanych w więcej niż jednym etapie (10 w dwóch, 1 w trzech etapach). Ze względu na temat rozprawy, którym jest analiza strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu operacyjnym nowotworów kręgosłupa, w dalszej części pracy przyjęto, że liczba operacji, $n = 95$, jest równa liczbie analizowanych przypadków i odpowiada liczebności grupy badanej (strona 50). Warto w tym miejscu zwrócić doktorantce uwagę, że przedstawione liczby operowanych pacjentów i zaliczenie ich do różnych podgrup trudno nazwać precyzyjną (75 pacjentów tj. 95 operacji minus 10 operacji w 2 etapach (20) minus 1 operacja w 3 etapach to wciąż jest 77). Podobnie jak ilość zabiegów poprzedzonych embolizacją - 35,8%. Warto Doktorantce przypomnieć, że wyniki pomiaru zapisujemy z dokładnością do określonej liczby cyfr znaczących. Metody badawcze zastosowane w pracy są jednak prawidłowe i nie budzą moich zastrzeżeń.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy wielu testów statystycznych. Za istotne statystycznie przyjęto poziom istotności 0,05. Metody statystyczne są powszechnie stosowane i ich szerokie zastosowanie dodatkowo podkreśla wartość recenzowanej pracy.

W oparciu o dane zawarte w rozdziale „**Wyniki badań**” doktorantka umiejętnie ocenia badania własne. Trafnie dobrał metody i narzędzia badawcze i umiejętnie je

wykorzystała. Przedstawia je w sposób przejrzysty w tabelach i kolorowych rycinach, opisując dokładnie wyniki badań i pomiarów. Odpowiada szczegółowo i przejrzysto na postawione sobie w celach pracy zagadnienia, *choć podawane liczby badanych przypadków, w tabelach, są inne niż liczebność badanych grup.*

W rozdziale „Dyskusja”, na 21 stronach, autorka zestawiała własne spostrzeżenia i wyniki z dobranymi danymi z piśmiennictwa w sposób umiejętny i logiczny. Dane z piśmiennictwa cytowane są poprawnie. Zwraca uwagę fakt, że w prezentowanej pracy analizie poddane zostały wszystkie badane parametry i czynniki.

Wnioski stanowią wyczerpującą odpowiedź na tezy stawiane na początku rozprawy, które opowiadają celowi pracy i wynikają z uzyskanych wyników. Doktorantka poprawnie i bardzo czytelnie ułożyła pracę z zachowaniem prawidłowej struktury podziału treści. Szkoda, że autorka stawiając sobie 11 celów pracy, w odpowiedzi na nie, formuje tylko 7 wniosków, a przecież na wszystkie postawione cele uzyskała w badaniach satysfakcjonujące odpowiedzi. Być może, z uwagi na podrozdział p.t. Podsumowanie wyników, doszło do końcowego pominięcia niektórych wniosków i warto by było te dwa rozdziały przedstawić razem. Potwierdzono że, grupy pacjentów poddawanych i niepoddawanych przedoperacyjnej embolizacji nowotworów kręgosłupa są niejednorodne, co wynika z wybiórczej kwalifikacji do embolizacji wyłącznie guzów wykazujących w badaniu DSA unaczynienie większe niż przeciętnego kręgu. Embolizacja nie powoduje zmniejszenia okołoperacyjnej utraty krwi, ale przyczynia się do poprawy widoczności pola operacyjnego i zwiększenia resekcyjności nowotworu. Utrata krwi jest wieloczynnikowa. Wielkość i stopień unaczynienia nowotworu, inwazyjność procedury chirurgicznej i czas zabiegu chirurgicznego są nadrzędnymi czynnikami mającymi wpływ na stopień krwawienia, bez względu na przeprowadzenie i doszczętność embolizacji. Embolizacja w odcinku szyjnym kręgosłupa jest trudna technicznie. Główną przyczyną braku doszczętności embolizacji jest obecność drobnych odgałęzień zaopatrujących nowotwór odchodzących od głównego naczynia, które jest istotne funkcjonalnie i nie może zostać zamknięte. Tego typu naczynia najczęściej występują w segmentach szyjnych kręgosłupa, a ich obecność przekreśla dobry efekt embolizacji w odniesieniu do poprawy widoczności pola operacyjnego. Jeśli nie występują połączenia z tętnicą korzeniową, w odcinku

piersiowym kręgosłupa łatwiej niż w pozostałych odcinkach jest uzyskać doszczętną embolizację. Choć embolizacja jest stosunkowo bezpieczną procedurą, istnieje ryzyko niedokrwienia rdzenia kręgowego. Poprzedzająca operację embolizacja może powodować zaburzenia gojenia rany i przyczyniać się do wydłużenia hospitalizacji. Leczenie operacyjne jest skuteczne w nowotworach kręgosłupa. Operacja prowadzi do poprawy stanu ogólnego i znacznego zmniejszenia objawów neurologicznych i bólowych. Embolizacja potęguje efekt operacji w odniesieniu do redukcji objawów neurologicznych.

Uzupełnieniem odpowiedzi na stawiane cele należy również poszukiwać w **Podsumowaniu wyników** jakie dostarczyła analiza materiału badawczego. Zauważono, że stopień unaczynienia nowotworu w badaniach obrazowych TK/MR miał związek ze stopniem unaczynienia w DSA. Stopień unaczynienia guza w TK/MR, różnicuje istotnie poziom utraty krwi. Pacjenci bez objawów silnego unaczynienia w TK/MR mieli istotnie mniejszą utratę krwi niż pacjenci z tymi objawami (zwłaszcza z silnym wzmocnieniem kontrastowym). Utrata krwi nie korelowała zaś w sposób istotny z unaczynieniem guza w DSA. Istniały dwa główne czynniki odpowiadające za brak możliwości okluzji naczyń: wspólny pień naczynia zaopatrującego z tętnicą Adamkiewicza oraz drobne naczynia zaopatrujące odchodzące *en passage* od głównego naczynia zaopatrującego. Istotnie częściej uzyskiwano doszczętną embolizację, gdy nie pozostawiano tętnic niezembolizowanych. Ich obecność w sposób istotny przekładała się na gorszy efekt embolizacji według operatora. W odcinku szyjnym kręgosłupa istotnie częściej niż w innych odcinkach występowały drobne naczynia odżywcze. W przypadku ich braku zdecydowanie częściej uzyskiwano doszczętną embolizację. W połączeniu z powyższymi pozostaje fakt, że w odcinku szyjnym istotnie częściej niż w innych odcinkach nie udawało się osiągnąć doszczętnej embolizacji. Przeciwnie, odcinek piersiowy cechował się bardzo dobrą doszczętnością embolizacji – osiągnano wyłącznie całkowitą lub prawie całkowitą doszczętność embolizacji. Analogicznie do doszczętności w przypadku braku małych naczyń zaopatrujących efekt embolizacji według operatora był lepszy. Sama doszczętność embolizacji w sposób istotny wpływała również na efekt embolizacji według operatora: im bardziej doszczętna była embolizacja, tym lepszy efekt według operatora. Efekt embolizacji, według operatora, w większości był dobry i nie zależał od rodzaju użytego materiału embolizacyjnego.

Sam efekt nie wpływał w sposób istotny na doszczędność resekcji, za to wpływał na okołooperacyjną utratę krwi – im lepszy efekt w opinii operatora, tym mniejsza utrata krwi. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w utracie krwi pomiędzy grupami osób poddawanych i niepoddawanych embolizacji, w tym po uwzględnieniu stopnia doszczędności i zajętego odcinka kręgosłupa. Natomiast po uwzględnieniu typu histologicznego guza w przypadku guzów pierwotnych stwierdzono istotną statystycznie różnicę w poziomie utraty krwi, z wyższym poziomem u pacjentów z guzami embolizowanymi. W przypadku guzów przerzutowych nie potwierdzono istotnej różnicy w utracie krwi pomiędzy grupami. W obrębie grupy poddawanej embolizacji utrata krwi nie zależała od żadnego z analizowanych parametrów, tj.: rodzaju tętnic zaopatrujących, liczby tętnic niezembolizowanych, stopnia unaczynienia w DSA, rodzaju materiału embolizacyjnego i czasu od embolizacji do operacji. W odniesieniu do całej grupy badanej utrata krwi w sposób dodatni korelowała natomiast z objętością guza, inwazyjnością procedury chirurgicznej i czasem operacji. Istniał silny związek pomiędzy utratą krwi a zapotrzebowaniem na transfuzje. Bez względu na stopień embolizacji zapotrzebowanie na KKCz w grupie z embolizacją było istotnie większe. Istotnie większe było również zapotrzebowanie na FFP w tej grupie, za wyjątkiem sytuacji, w których uzyskano całkowitą doszczędność embolizacji. Natomiast po zawężeniu analizy do odcinka szyjnego kręgosłupa istotnych różnic w zapotrzebowaniu na transfuzje pomiędzy grupami nie wykazano. Nie stwierdzono istotnych różnic w kontekście makroskopowej doszczędności resekcji w odniesieniu do guzów poddawanych całkowitemu usunięciu masy guza, także przy uwzględnieniu stopnia embolizacji. Natomiast doszczędność makroskopowa była częściej osiągnięta w grupie po embolizacji, gdy w analizie uwzględniano wszystkie guzy operowane, tj. również te resekowane częściowo i tylko odbarczane. Operacje typu en bloc i debulking były istotnie częstsze u pacjentów z embolizacją, a w grupie bez embolizacji istotnie częściej nie resekowano guza w trakcie operacji. W łączności z powyższymi pozostaje fakt, że średni czas operacji był istotnie dłuższy w grupie poddawanej embolizacji. Czas ten w odcinku szyjnym kręgosłupa nie różnił się jednak w sposób istotny pomiędzy grupami. Ogólna częstość powikłań nie różniła się pomiędzy grupami warunkowanymi embolizacją. W grupie poddawanej embolizacji istotnie częściej natomiast występowały zaburzenia gojenia rany oraz, w konsekwencji, konieczność reoperacji. Reoperacje były związane zwłaszcza ze stosowaniem PVA w trakcie embolizacji. Nie wykazano różnic w przebiegu gojenia

dla pozostałych materiałów embolizacyjnych. Operacje guzów kręgosłupa w sposób istotny redukowały częstość występowania objawów neurologicznych i nasilenie dolegliwości bólowych oraz u przeważającej większości pacjentów prowadziły do poprawy stanu ogólnego. W grupie poddawanej embolizacji stwierdzono większą procentową redukcję objawów neurologicznych, rzadsze występowanie paraparezy kończyn dolnych i wyższą medianę siły mięśniowej w skali Lovetta, jednak czas hospitalizacji tych pacjentów był istotnie dłuższy.

Piśmiennictwo zawiera 144 pozycji głównie opartych na literaturze anglojęzycznej. Brak cytowani autorów polskich nie jest wadą pracy, ale wskazuje na brak w naszej literaturze odpowiednich i cennych opracowań naukowych dotyczących embolizacji nowotworów kręgosłupa. Zwraca uwagę znaczna liczba pozycji z ostatnich lat, co wskazuje, że doktorant dobrze zaznajomiła się z najnowszymi doniesieniami dotyczącymi opracowanego przez siebie tematu. Niektóre pozycje w piśmiennictwa mają też późniejsze wydania jak np. Greenberg pt. Handbook of Neurosurgery – 2019 – 9 wydanie. Streszczenie stanowi syntetyczne ujęcie rozprawy, zgodnie z przeznaczeniem.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie znalazłem jedynie nieliczne błędy stylistyczne, które nie rzutują na jej ogólny wizerunek i nie zmieniają mojej pozytywnej oceny dysertacji, a wynikają z nałożonych obowiązków recenzenta. Mają na celu jedynie konstruktywne zwrócenie uwagi autora na pewne aspekty metodologiczne, dla jego dalszego rozwoju naukowego i w żaden sposób nie wpływają na moją bardzo pozytywną ocenę pracy.

Przedstawiona do recenzji praca stanowi samodzielny oryginalny dorobek naukowy i odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Przedstawiona praca dowodzi, że Doktorantka opanowała zdolność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych. Biorąc wszystkie powyższe spostrzeżenia pod uwagę mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Małgorzaty Milnerowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska p.t. „Analiza strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu operacyjnym nowotworów kręgosłupa ze szczególnym uwzględnieniem

przedoperacyjnej embolizacji” spełnia w pełni warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65 poz. 595, z późn. zm.).

Wnoszę również do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu **wniosek o wyróżnienie pracy**, ze względu na wysokie walory naukowe, osobisty nakład pracy i unikalność podjętego tematu oraz nadanie lekarz medycyny Małgorzacie Milnerowicz stopnia doktora nauk medycznych.



Wojciech Kloc

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Kloc
Specjalista neurochirurg
ul. Dąbrówki 73, 80-034 Gdańsk
tel. 603 571 888 Nr 7471200