

Prof. dr hab. med. Ryszard Czepko

Kraków, dnia 10 marca 2022 roku

Klinika i Katedra Neurochirurgii

Krakowskiej Akademii im. A.Frycza-Modrzewskiego

Scanmed S.A., Szpital św. Rafała

Kraków, ul. Bochenka 12

O C E N A

rozprawy doktorskiej lek. med. Macieja Mielczarka p.t.: „Wyniki leczenia operacyjnego guzów przerzutowych do mózgu w świetle zastosowania najnowszych technik operacyjnych”.

Przerzuty nowotworowe do ośrodkowego układu nerwowego są jednym z podstawowych problemów z jakimi spotyka się neurochirurg w codziennej praktyce klinicznej. W znacznym odsetku przypadków są to pacjenci, u których przerzut odległy do OUN jest pierwszym objawem choroby. Przy tym bardzo często zdarza się, że ognisko pierwotne jest niewykrywalne na tym etapie choroby, mimo zastosowania współczesnych metod obrazowania. Powoduje to konieczność weryfikacji histopatologicznej ogniska w mózgu, co może być uzyskane za pomocą biopsji, ale także operacyjnego usunięcia ogniska nowotworowego zwłaszcza wtedy, gdy powoduje ono objaw masy. Przy kwalifikacji tego rodzaju pacjentów do ewentualnego zabiegu operacyjnego powstaje zawsze zasadnicze pytanie, czy operacja poprawi rokowanie pacjenta, a jeżeli tak, to czy nie nastąpi pogorszenie stanu neurologicznego i co za tym idzie, jakości życia. Mamy tu do czynienia z jednej strony ze stopniem zaawansowania zasadniczego procesu nowotworowego, a z drugiej strony możliwością dalszego pogorszenia stanu neurologicznego pacjenta. Wszystkie te czynniki wymagają wnikliwej analizy przed podjęciem leczenia operacyjnego przerzutu do mózgu. Decyzje te są

niekiedy trudne, a prawdopodobieństwo przewidzenia korzyści, oraz następstw operacji ma kluczowe znaczenie. Nowe techniki obrazowania, także śródoperacyjnego (traktografia, nawigacja), w połączeniu z monitorowaniem śródoperacyjnym funkcji mowy, oraz mapowania mózgu pozwoliły na rozszerzenie wskazań do operacji guzów przerzutowych, także w trudnych operacyjnie położeniach, oraz zredukowały możliwość uszkodzenia neurologicznego po operacji.

Powyższym problemom poświęcona jest praca doktoranta. W założeniach praca opiera się na wielokierunkowej analizie wyników leczenia operacyjnego przerzutów do mózgu i zbadaniem długości i jakości życia pacjentów, którzy byli operowani z zastosowaniem wymienionych wyżej technik operacyjnych. W uzasadnieniu podjęcia badań (co zawarte jest w celach pracy) autor podkreśla, że wprowadzenie powyższych narzędzi zmieniło bezpieczeństwo i skuteczność leczenia operacyjnego przerzutów do OUN. Ponadto stwierdza, że praktycznym znaczeniem przeprowadzonych badań to lepsza kwalifikacja chorych do operacji oraz, że wyznaczenie grupy chorych, którzy źle znoszą leczenie operacyjne, jest szczególnie istotne.

Praca obejmuje 70 stron wydruku tekstu komputerowego, wśród którego znajdujemy 8 rysunków i 15 tabel, oraz 100 pozycji piśmiennictwa. Układ rozprawy jest ma charakter tradycyjny i zawiera wstęp, cel pracy, opis metody badań wraz z metodami statystycznymi, wyniki, omówienie (dyskusję) i wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis piśmiennictwa. Praca poprzedzona jest spisem treści, oraz wykazem skrótów.

Znajomość współczesnej problematyki przerzutów nowotworowych do mózgu jest kluczowa dla zrealizowania zakresu i celu przeprowadzonych badań. Tym zagadnieniom poświęca autor wstęp swojej pracy, w którym szeroko przedstawia rys historyczny, epidemiologię i histopatologię guzów przerzutowych do mózgu, a także cechy charakterystyczne guzów dających przerzut do mózgu, z uwzględnieniem obecnie obowiązujących klasyfikacji opartych o badania immunohistochemiczne, markery

nowotworowe i oznaczenia genetyczne. Przedstawia także zasady kwalifikacji i ocenia skuteczność leczenia operacyjnego.

W rozdziale „Cele pracy” autor skupia się na przedstawieniu problemów badawczych i propozycji hipotez, które są sformułowane prawidłowo i uwzględniają najważniejsze czynniki mogące mieć wpływ na czas przeżycia i jakość życia pacjentów. Doktorant zawarł tu takie istotne czynniki ryzyka jak położenie guza, wiek, stan ogólny i jakość życia przed operacją, rozpoznanie histopatologiczne. Ten ostatni czynnik jest bardzo istotny, niemniej jednak rokowanie co do długości życia wynika także z charakteru i postępu nowotworu pierwotnego (np. jest zasadniczo złe w raku płasko nabłonkowym płuc). Wątpliwość może budzić postawienie problemu badawczego dotyczącego ryzyka zgonu okołoperacyjnego na podstawie histopatologii (bo jest oczywiste, że charakter histologiczny guza w ogóle nie powinien tu mieć wpływu, ale sam przebieg operacji, stan pacjenta, oraz lokalizacja i wielkość przerzutu). Autor następnie w postawionych hipotezach słusznie więc zakłada, że ryzyko to nie zależy od histopatologii guza. Rozumiem, że autor podkreślając znacznie rozpoznania histopatologicznego chciał także usystematyzować przeprowadzaną analizę, różnicując materiał na podgrupy, w zależności od tego jakie było rozpoznanie.

Po sformułowaniu celów pracy doktorant przechodzi do przedstawienia materiału własnego i stosowanych metod badawczych (Materiał i metoda, str. 25). Materiał badawczy obejmuje 240 pacjentów, co po uwzględnieniu kryteriów wykluczenia stanowi 74% wszystkich operowanych z powodu przerzutów pacjentów (324). Maksymalny czas obserwacji wynosił 3 lata, założono badania kontrolne do 3 miesięcy po operacji, a potem przy użyciu ankiety telefonicznej. Rozdział zamyka opis metod analizy statystycznej. W ocenie statystycznej przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$.

W kolejnym rozdziale (Wyniki, strona 33) autor drobiazgowo przedstawia uzyskane wyniki badań. Za najbardziej wartościowe należy uznać wielokierunkowe przeanalizowanie zależności pomiędzy wszystkimi badanymi parametrami, oraz bardzo

dobrze udokumentowane i dobrane testy statystyczne, co pozwalało na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Otrzymane w ten sposób wyniki pozwalają na stwierdzenie zasadności podjętych badań i założeń pracy.

W dalszej części pracy (Dyskusja, strona 47) przedstawiono wnikliwie analizę wyników w odniesieniu także do piśmiennictwa, gdzie autor wyczerpująco uzasadnia realizację celów podjętych badań.

Wnioski w liczbie 5. przedstawione są zgodnie z uzyskanymi wynikami i pozwalają przypuszczać, że rezultaty badań będą mogły znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej. We wnioskach zawarta jest tylko część odpowiedzi na zadane hipotezy badawcze, co stanowi pewną trudność dla potencjalnego czytelnika, który chcąc znaleźć resztę musi przeanalizować rozdziały „Wyniki” i „Dyskusja”.

Pracę kończy streszczenie w języku polskim i angielskim, oraz spis piśmiennictwa.

Biorąc pod uwagę niejednorodność materiału badawczego, znaczne różnice pomiędzy licznością poszczególnych grup histopatologicznych, 26% pacjentów, którzy z różnych powodów nie mogli być ocenieni, byłoby wskazane dodanie krótkiego podrozdziału „Ograniczenia” („Limitacje”), bo powyższe elementy stanowią istotny czynnik w końcowej interpretacji badań, co zalecałbym w przypadku publikacji otrzymanych wyników. Jest to wartościowy materiał, wszechstronnie przebadany i powinien być ogłoszony dla szerszego grona czytelników.

Temat pracy podjętej przez lek.med. Macieja Mielczarka ma istotne znaczenie w taktyce postępowania i leczeniu chorych z przerzutami nowotworowymi do OUN. Należy podkreślić, że w piśmiennictwie światowym i polskim - chociaż bardzo obfitym - sposób postępowania z tego typu pacjentami jest zróżnicowany, a ponadto wnioski i wyniki leczenia są niekiedy znacząco odmienne. Dlatego możliwość oceny wartości predykcyjnej na podstawie najważniejszych parametrów pacjenta jest w tym wypadku kluczowe, czy w ogóle podjąć leczenie operacyjne, a jeżeli tak, to jak je zoptymalizować, by pacjent odniósł maksymalną korzyść. Uważam, że najważniejszymi


wnioskami płynącymi z uzyskanych wyników badań jest fakt, że jakość życia wzrasta w bezpośrednim okresie pooperacyjnym we wszystkich grupach pacjentów, niezależnie od rozpoznania histopatologicznego, oraz niższy wiek i wyższy ranking w skali Karnofsky'ego wpływa na dłuższą przeżywalność po zabiegu operacyjnym usunięcia przerzutu.

Oryginalnym wkładem autora jest wielokierunkowa analiza materiału, co może być podstawą do opracowania modelu postępowania u tych pacjentów. Takie dane mogłyby być pomocne w podejmowaniu decyzji w codziennej praktyce neurochirurgicznej w przypadku pacjentów z przerzutami nowotworowymi do mózgu. Pracę charakteryzuje ponadto wysoka wiarygodność uzyskanych wyników poprzez właściwy dobór metod statystycznych i wnikliwą analizę materiału pod tym względem.

Jako neurochirurg będący przedstawicielem ośrodka zajmującego się także m.in. leczeniem guzów przerzutowych do OUN oceniam wysoko przedstawianą pracę. Uważam też, że rozprawa napisana jest dobrym i zwięzłym językiem, świadczy o dużym doświadczeniu autora w zakresie omawianej tematyki, o jego znacznym nakładzie pracy, oraz rzetelności i umiejętności prowadzenia badań naukowych.

Na pochwałę zasługuje prawidłowy układ pracy, czytelność druku i strona graficzna, zwłaszcza rycin, które są właściwie dobrane i wysokiej jakości. Spośród światowego i krajowego piśmiennictwa autor wybrał właściwe pozycje, co świadczy o jego dobrej orientacji w literaturze omawianego tematu.

Oceniana praca spełnia warunki wymagane dla pracy doktorskiej i wobec tego stawiam wniosek o dopuszczenie lek. med. Macieja Mielczarka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. med. Ryszard Czepko