UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
II KATEDRA PEDIATRII
Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. zw. dr hab. med. JACEK WACHOWIAK
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
tel: 61 849 14 47
fax: 61 847 43 56
e-mail: kohtp@skp.ump.edu.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Szurgot pt.:

„Analiza czynników rokowniczych u dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym"

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 14 maja 2020 r. o wybraniu mnie na recenzenta rozprawy doktorskiej **lek. Małgorzaty Szurgot** z Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej CM UJ, na temat **„Analiza czynników rokowniczych u dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym"**, mam zaszczyt przedstawić następującą opinię.

Nowotworowe guzy lite stanowią ponad 60% nowotworów u dzieci, a wśród nich po nowotworach ośrodkowego układu nerwowego najczęstszym jest zwojak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, NBL) reprezentujący aż ok. 7% nowotworów rozpoznawanych w populacji pediatrycznej. Jednocześnie w odróżnieniu od większości nowotworów wieku dziecięcego, których wyleczalność ogółem wynosi obecnie blisko 80% oraz pomimo intensywnych badań dotyczących biologii NBL i prowadzonych międzynarodowych, wieloośrodkowych badań klinicznych mających na celu poprawę wyników leczenia NBL u dzieci, nadal zbyt często leczenie tego nowotworu kończy się niepowodzeniem. Stąd poprawa wyników leczenia NBL u dzieci jest wciąż jednym z największych wyzwań współczesnej onkologii dziecięcej, a jednym z najważniejszych czynników, który może przyczynić się do realizacji tego wyzwania jest jak najdokładniejsza ocena rokowania w chwili rozpoznania umożliwiająca dokonanie wyboru terapii optymalnej dla danego dziecka. W związku z tym podjęcie przez lek. Małgorzatę Szurgot analizy czynników rokowniczych u dzieci z NBL jako tematu rozprawy doktorskiej należy uznać za w pełni właściwe i uzasadnione.

Część merytoryczna recenzowanej rozprawy doktorskiej poprzedzona jest przez Doktorantkę pięknym i poruszającym wyjaśnieniem potrzeby jej napisania,

Praca przedstawiona do oceny liczy 260 stron i napisana jest w układzie typowym dla rozprawy doktorskiej, tj. składa się ze spisu treści, wykazu używanych skrótów, wprowadzenia, celu pracy, opisu badanej grupy pacjentów i zastosowanych metod badań, wyników badań, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i w języku angielskim, wykazu cytowanego piśmiennictwa obejmującego aż 324 pozycje, aneksu zawierającego ogólną charakterystykę 180 badanych pacjentów w chwili rozpoznania NBL oraz spisów 22 tabel i 161 rycin.

W obszernym „Wprowadzeniu" do rozprawy najpierw został omówiony obraz kliniczny NBL, a następnie kryteria rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania NBL, budowa histopatologiczna NBL, zaburzenia genetyczny spostrzegane w guzach neuroblastycznych, zidentyfikowane dotąd czynniki prognostyczne zależne od pacjenta i związane z chorobą, kwalifikacja do grup ryzyka, a na koniec leczenie pierwszej linii w poszczególnych grupach ryzyka, kryteria oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz leczenie niepowodzeń terapii pierwszej linii. „Wprowadzenie" świadczy o szczegółowej i opartej na współczesnym piśmiennictwie wiedzy Doktorantki dotyczącej biologii, obrazu klinicznego, diagnostyki oraz leczenia NBL u dzieci.

Na tle przedstawionego we „Wprowadzeniu" aktualnego stanu wiedzy dotyczącej zwojaka zarodkowego współczulnego u dzieci sformułowany został cel główny rozprawy doktorskiej, tj. ocena występowania znanych oraz poszukiwanie nowych czynników prognostycznych u dzieci z tym nowotworem.

Grupę badaną stanowiło ogółem 180 dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym leczonych w latach 1991-2014 w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego CM UJ w Krakowie. W badanej grupie było 103 chłopców i 77 dziewcząt w wieku od 8 dni do 16.6 lat z medianą wieku 1.9 lat. Badana grupa została szczegółowo scharakteryzowana także pod względem stopnia zaawansowania w chwili rozpoznania, lokalizacji guza pierwotnego, występowania i lokalizacji przerzutów, parametrów biochemicznych charakteryzujących nowotwór, histologii guza, występowania amplifikacji NMYC, radiologicznych czynników ryzyka, rodzaju zabiegu chirurgicznego (pierwotny, odroczony) oraz wyników leczenia. Powyższe informacje zostały zebrane w tabeli 1, która stanowi aneks do recenzowanej rozprawy. Okres obserwacji pacjentów wynosił od 6 dni do 17 lat i 11 miesięcy z medianą 4.7 lat. A zatem należy stwierdzić, że badana grupa pacjentów była odpowiednio duża, a okres obserwacji odpowiednio długi, ażeby zrealizowaćl postawiony cel pracy.

Źródłem analizowanych retrospektywnie danych dotyczących parametrów klinicznych, histologicznych i biologicznych była dostępna dokumentacja medyczna. W odniesieniu do parametrów klinicznych analizowano wiek w chwili rozpoznania, płeć, miejsce zamieszkania, czas trwania objawów, objawy stwierdzane w badaniu przedmiotowym, lokalizację i wielkość guza pierwotnego, stopień zaawansowania choroby oraz obecność zmian przerzutowych. Ponadto analizowano grupę krwi pacjentów, biochemiczne markery choroby, wyniki badań obrazowych, badań histopatologicznych i genetycznych, a także zastosowane leczenie, odpowiedź na leczenie i jego powikłania.

Ocenę znaczenia rokowniczego analizowanych czynników przeprowadzono z wykorzystaniem programu Statistica 12 (StatSoft Polska) i z uwzględnieniem analizy porównawczej jedno- i wieloczynnikowej. Do analizy jednoczynnikowej wykorzystano metody nieparametryczne, analizę wieloczynnikową przeprowadzono z zastosowaniem model proporcjonalnego hazardu Coxa, a prawdopodobieństwo przeżycia szacowano metodą Kaplana-Meiera. Za istotne statystycznie przyjęto wartości $p<0.05$.

Wyniki badań zostały przedstawione na 115 stronach. W przeprowadzonej analizie potwierdzono, że u dzieci z NBL znaczenie prognostyczne ma wiek w chwili rozpoznania, stopień zaawansowania nowotworu, lokalizacja i rozmiar guza pierwotnego, aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy, aktywność enolazy neurospecyficznej w surowicy, stężenie ferrytyny w surowicy, stężenie dopaminy, kwasu homowanilinowego, normetanefryny i 3-metoksytyraminy w dobowej zbiórce moczu, typ histologiczny guza, amplifikacja genu NMYC, określone strukturalne aberracje chromosomowe, indeks DNA oraz naciekanie jednej lub obu szypuł nerek przez guz pierwotny.

Poza zweryfikowaniem w badanej grupie pacjentów znaczenia rokowniczego wyżej wymienionych i uznanych już czynników prognostycznych przeprowadzona analiza zaowocowała identyfikacją nowych, potencjalnie ważnych korzystnych i niekorzystnych czynników prognostycznych. Mianowicie stwierdzono, że grupa krwi A Rh ujemny związana jest z lepszym rokowaniem, a grupa krwi AB Rh ujemny jest związana z niekorzystnym rokowaniem. Wykazano również, że rokowanie jest gorsze u dzieci, u których w chwili rozpoznania spostrzega się niedokrwistość. Ponadto zidentyfikowano szereg nowych niekorzystnych radiologicznych czynników prognostycznych, w tym widoczne w badaniach obrazowych w chwili rozpoznania NBL przyleganie guza pierwotnego do wątroby i jej modelowanie, przemieszczenie jednej lub obu nerek przez guz pierwotny, ucisk guza pierwotnego na duże naczynia krwionośne oraz naciekanie mięśnia biodrowo lędźwiowego i/lub mięśnia czworobocznego lędźwi i/lub mięśnia lędźwiowego. Stwierdzono także niższe przeżycie, u pacjentów, u których w chwili rozpoznania choroby spostrzegano zwiększony wychwyt metajodobenzyloguanidyny znakowanej izotopem jodu 131 (^{131}I-MIBG) w kościach. Zaobserwowano również, że pacjenci, u których po kolejnych cyklach chemioterapii

spostrzegano powtarzającą się znacznego stopnia pancytopenię w krwi obwodowej mieli mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia niż pacjenci, u których pancytopenia nie występowała, co być może wiążę się z częstszymi przerwami w realizacji zaplanowanej chemioterapii. W ostatniej części omówienia wyników porównano rezultaty leczenia w zależności od zastosowanej chemioterapii, rozległości chirurgicznej resekcji guza pierwotnego, rozległości radioterapii, zastosowania megachemioterapii z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych, terapii ^{131}I-MIBG oraz oceniono występowanie i wpływ powikłań leczenia na jego wyniki. Stwierdzono przy tym, że im dłuższy był czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia, tym prawdopodobieństwo przeżycia było mniejsze.

Omówienie wyników badań jest bardzo szczegółowe, ale pomimo tego klarowne, także dzięki dobrze skonstruowanym i starannie wykonanym tabelom, rycinom i wykresom ilustrującym rezultaty badań.

W obszernej „Dyskusji" najpierw scharakteryzowano badaną grupę dzieci z NBL na tle grup raportowanych przez innych autorów zwracając uwagę na duże podobieństwo grupy badanej z tymi ostatnimi. Następnie omówiono wyniki dotyczące występowania i wpływu na przeżycie u badanych pacjentów najpierw uznanych już, a następnie nowych zidentyfikowanych w przeprowadzonej analizie czynników klinicznych, biochemicznych, histologicznych, genetycznych, histologicznych i radiologicznych o znaczeniu prognostycznym i porównano je z wynikami z uzyskanymi przez innych autorów. W dalszej kolejności omówiono wpływ zastosowanego leczenia na jego wyniki w badanej grupie chorych odnosząc je do wyników uzyskanych przez innych autorów. Dyskusję kończą uwagi na temat potencjalnego znaczenia klinicznego nowych czynników prognostycznych zidentyfikowanych w rezultacie przeprowadzonego badania oraz uwagi odnośnie ograniczeń przeprowadzonego badania. W „Dyskusji" umiejętnie podkreślono własne oryginalne spostrzeżenia dotyczące czynników prognostycznych u dzieci z NBL, a sposób w jaki została napisana świadczy o opanowaniu umiejętności przedstawiania wyników badań naukowych oraz myślenia naukowego, a także o umiejętności krytycznego konfrontowania wyników badań własnych z wynikami innych autorów, a zatem o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Na podstawie uzyskanych wyników badań i ich analizy Doktorantka sformułowała 7 wniosków, spośród których 5 odpowiada celom pracy i dokumentuje ich realizację, a pozostałe dwa dotyczą odpowiednio znaczenia heterogenności histologicznej i genetycznej NBL w procesie diagnostyki i stratyfikacji leczenia tego nowotworu oraz znaczenia pozostawienia węzłów chłonnych w okolicy guza pierwotnego u wybranych pacjentów z NBL.

W trakcie oceny niniejszej rozprawy doktorskiej recenzentowi nie nasunęły się żadne istotne uwagi krytyczne dotyczące realizacji lub treści ocenianej rozprawy, a jedynie dwie uwagi natury redakcyjnej:

1) W kilku miejscach w tekście rozprawy użyto nieco mało profesjonalnych określeń takich jak „meta" zamiast np. „przerzuty" lub „zmiany przerzutowe", czy „słabe wyniki" zamiast np. „niekorzystne wyniki".
2) W rozdziale „Dyskusja" nieco zbyt często i zbyt obszernie ponownie przytaczane i omawiane są niektóre szczegółowe wyniki badań własnych zaprezentowane już wcześniej w rozdziale pracy pt. „Wyniki".

Reasumując, rozprawę doktorską lek. Małgorzaty Szurgot oceniam bardzo wysoko. Stanowi ona oryginalne opracowanie zagadnienia, które wymaga dalszych badań, ponieważ dotyczy jednego z najczęstszych u dzieci nowotworowych guzów litych, którego wyniki leczenia są nadal niezadowalające. Praca opiera się na wynikach badań przeprowadzonych w dużej grupie długotrwale obserwowanych pacjentów, a użyta metodyka badań jest właściwa. Wyniki badań, które zostały prawidłowo oraz starannie opracowane, mają znaczenie poznawcze, ale przede wszystkim duże znaczenie praktyczno-kliniczne, ponieważ mogą przyczynić się do dalszej optymalizacji kwalifikacji do grup rokowniczych i właściwszej stratyfikacji leczenia, a poprzez to do dalszej poprawy wyników leczenia NBL u dzieci. „Dyskusja", w której obszernie cytowane jest współczesne piśmiennictwo, inspiruje do dalszych badań i świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do podjętego tematu. Wnioski znajdują odzwierciedlenie w wynikach.

Uważam, że rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Szurgot spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Stąd, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Małgorzaty Szurgot do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 03 września 2020 r.

Prof. zw. dr hab. med. Jacek Wachowiak