

Wrocław, dnia 10.02.2024

Dr hab. Paweł Tabakow, profesor uczelni

Katedra I Klinika Neurochirurgii

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich

we Wrocławiu

Dziekan
Wydziału Nauk o Zdrowiu

prof. dr hab. Alina Borkowska

Ocena

rozprawy habilitacyjnej dr n. med. Jacka Furtaka

Klinika Neurochirurgii, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ

Wstęp i ocena formalna pracy

Rozprawa habilitacyjna dr n. med. Jacka Furtaka pt. *"Biopsja stereotaktyczna jako skuteczna metoda pozyskiwania wiarygodnego materiału tkankowego z guzów ośrodkowego układu nerwowego"* składa się z monotematycznego cyklu ośmiu publikacji w czasopismach naukowych o łącznym Impact Factor wynoszącym $IF = 11.244$ (punktacja MNiSW = 416.000). W czterech publikacjach jest pierwszym autorem, w dwóch-drugim oraz w dwóch-ostatnim autorem, co pokazuje jego kluczową rolę w powstaniu tych prac.

Biopsja stereotaktyczna umożliwia w sposób małoinwazyjny, nieobciążający dla pacjenta, wysoce efektywne i skuteczne pobranie materiału tkankowego z guza ośrodkowego układu nerwowego. Wskazaniemi do wykonania biopsji stereotaktycznej mózgu są: zmiany wieloogniskowe, procesy patologiczne o niejasnym podłożu na podstawie diagnostyki nieinwazyjnej, lokalizacja guza w okolicach niedostępnych operacyjnie lub gdy klasyczna operacja wiązałaby się z dużym ryzykiem uszkodzenia czynności danego



obszaru mózgu, oraz zły stan ogólny chorego, niepozwalający na podjęcie decyzji o operacji w znieczuleniu ogólnym. Biopsję można wykonać techniką stereotaksji, za pomocą bezramowej neuronawigacji, techniki endoskopowej lub drogą biopsji otwartej.

Większość publikacji zostało napisane w bardzo dobrym stylu, z podaniem najważniejszych wyników, ich właściwym omówieniem, dyskusją i dobrze dobranym piśmiennictwem. Pokazuje to dojrzałość autora w prowadzeniu, analizie i publikowaniu wyników badań naukowych.

Wybór tematu

Temat cyklu prac skupia się na roli różnych rodzajów operacji biopsji nowotworów mózgu. Biopsja jest podstawową i jednocześnie najważniejszą metodą diagnostyki w onkologii, która najbardziej wiarygodnie pozwala na odpowiednie zaplanowanie leczenia. Jest ona wysoce skuteczna i bezpieczna, jeśli zachowana jest zasada dokładnej przedoperacyjnej, anatomicznej i czynnościowej lokalizacji guza w przestrzeni trójwymiarowej.

W przedstawionym cyklu publikacji autor przedstawia swoje wieloletnie doświadczenie, opierając się na najnowszych klasyfikacjach nowotworów OUN, w tym na znaczeniu badań molekularnych i genetycznych nowotworów. Autor analizuje bezpieczeństwo i skuteczność diagnostyczną wszystkich rodzajów biopsji, z praktycznie wszystkich obszarów wewnątrzczaszkowych. Wybór tematu nie jest przypadkowy, ponieważ Pan dr Furtak rozpoczął swoją pracę w Klinice Neurochirurgii WSK w Bydgoszczy w 1995 roku, a pierwsze stereotaktyczne biopsje nowotworów mózgu zostały wprowadzone do praktyki onkologicznej w Polsce właśnie w tym ośrodku w 1996 roku. Ten fakt pokazuje, iż Pan dr Furtak miał możliwość zebrania na przestrzeni 28 lat dużego doświadczenia i doskonałości neuroonkologicznej. Sam miałem możliwość wzięcia udziału w 2008 roku w szkoleniu ze stereotaksji, prowadzonym w Klinice Neurochirurgii WSK w Bydgoszczy i obserwować na żywo operacje biopsji, sprawnie wykonywane przez Pana dr Furtaka.

Ocena merytoryczna pracy

Cykl zgłoszony do habilitacji składa się z ośmiu publikacji monotematycznych.

Pierwsza publikacja, pt. „*Infratentorial Stereotactic Biopsy of Brainstem and Cerebellar Lesions. Brain Sci. 2021 Oct 28;11(11):1432.*” przedstawia metodologię oraz wyniki biopsji stereotaktycznych guzów pnia mózgu i mózdzku. Materiał do tej pracy jest pokaźny, bo obejmuje 190 pacjentów, poddanych biopsji w okresie 2000-2021. Podnamiotowe biopsje dawały w 95% przypadków wiarygodny wynik histopatologiczny, w tym w 89% przypadków można było określić genetyczny profil guza. Bezpieczeństwo procedury było wysokie, ponieważ wynosiło 94,5 %. Interesującym elementem tej pracy jest opisany możliwy związek pomiędzy obecnością przebytej infekcji *Toxoplasma gondii* a rozwojem guza typu high grade glioma. Autor podkreśla związek pomiędzy aktywacją przez *Toxoplazmę* szlaku powstawania receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR a zwiększonym prawdopodobieństwem złośliwej transformacji glejaka. Publikacja jest bardzo wartościowa pod względem praktycznym, zarówno dla neurochirurgów jak i onkologów. Słabszą stroną tej pracy jest jej retrospektywny charakter, który nie pozwolił na ujednolicenie protokołu badawczego. Np. część pacjentów, bo dopiero ta grupa włączona do badania po 2015 roku, miała wykonywane badania genetyczne. Wynika to najpewniej z faktu wprowadzenia w Polsce w tym okresie badań genetycznych guzów mózgu do praktyki klinicznej. Również około połowa pacjentów z rozpoznaniem glejakiem miała wykonywane badania w kierunku *Toxoplasma gondii* i wirusa Ebstein-Barr (n=46). Nie wykonywano też badania ekspresji receptora EGFR w komórkach glejaka. Z drugiej strony autor zaznacza, iż zamierza kontynuować swoje badania nad związkiem przyczynowo-skutkowym pomiędzy infekcją *Toxoplasma gondii* a rozwojem glejaka złośliwego.

W drugiej publikacji z cyklu pt.: „*Biomarker concordance between molecular stereotactic biopsy and open surgical specimens in gliomas*”, autor porównuje wartość diagnostyczną badań immunohistologicznych i molekularnych wykonanych na materiale z guzów glejowych mózgu pobranych techniką biopsji stereotaktycznych, a następnie metodą biopsji otwartej, wykonywanej w trakcie operacji resekcji guza. Badanie porównawcze wykonano u 11 pacjentów. Wykazano iż początkowy stopień histopatologiczny i molekularny, określony na

podstawie biopsji stereotaktycznej, był taki sam jak w próbkach uzyskanych metodą otwartej operacji. Wart podkreślenia jest też fakt, iż w celu zwiększenia wiarygodności wyniku histopatologicznego z pobieranych względnie małych fragmentów tkanki mózgu, autor wykonywał stereotaktyczne biopsje w bardzo dobrze zaplanowany sposób, ponieważ pobierał tkankę z różnych radiologicznie obszarów guza, w odstępach co 1 mm, dając część materiału do śródoperacyjnej weryfikacji histologicznej oraz wydzielając najbardziej reprezentatywny fragment tkanki do badań molekularnych.

W trzeciej publikacji pt. „*Glioma Biopsy Based on Hybrid Dual Time-Point FET-PET/MRI-A Proof of Concept Study*” autor ocenia wartość diagnostyczną biopsji stereotaktycznej guzów mózgu opartej na fuzji badania MRI mózgu z dynamicznym badaniem radioizotopowym FET-PET, wykonanym w dwóch przedziałach czasowych od podania radionuklidu (5-15 minut i 45-60 minut). Badanie wykonano u 2 pacjentów. Wyniki tego badania potwierdzają opisywany w literaturze fakt, iż badanie FET-PET, zwłaszcza wykonane we wczesnej fazie, najbardziej wiarygodnie wykazuje obszar największej złośliwości glejaka i nie zawsze ten obszar koreluje z obszarem wzmocnienia kontrastowego. Wyniki przeprowadzonych biopsji z kilku obszarów mózgu o różnej charakterystyce obrazu w sekwencjach T1 po kontraście, FLAIR oraz FET-PET, potwierdzają te obserwacje. Szczególnie wartościowy z klinicznego punktu widzenia jest opisany przypadek wykonanej biopsji u pacjenta nr 2, który przeżył radioterapię nieoperacyjnego glejaka II stopnia WHO, miał wykonane dwie niediagnostyczne biopsje stereotaktyczne, a zmiana patologiczna była w całości hypointensywna w sekwencji T1 i nie wykazywała wzmocnienia kontrastowego. Wykonanie biopsji opartej na dynamicznym FET-PET w dwóch sekwencjach czasowych, pozwoliło na postawienie diagnozy glejaka IV stopnia złośliwości. Badanie dynamiczne FET-PET pozwala dodatkowo na dokładniejszą ocenę granicy pomiędzy guzem a zdrowym mózgiem, co pozwala na lepsze zaplanowanie zabiegu resekcji lub obszaru do radioterapii. Praca zespołu dr Furtaka jest kazuistyczna i wymaga przeprowadzenia badania prospektywnego na istotnie większej liczbie pacjentów, aby można było stworzyć właściwe rekomendacje. Nie zmienia to jednak faktu, iż jest ona wykonana bardzo dobrze z punktu widzenia metodologicznego.

W czwartej publikacji z cyklu, pt. „*Endoscopic versus stereotactic biopsies of intracranial lesions involving the ventricles*”, autor wykazał w swojej retrospektywnej analizie na stosunkowo licznej grupie pacjentów z guzami wewnątrz- lub przykomorowymi, iż zarówno

endoskopowa biopsja jak i stereotaktyczna dawały wysoki odsetek diagnostycznych pobrań (odpowiednio 92% i 98%) oraz porównywalny wynik pobrań niediagnostycznych. Nie stwierdzono również statystycznych różnic w częstości i rodzaju powikłań. Stwierdzono natomiast ogólnie wyższy odsetek powikłań dla biopsji guzów wewnątrz – i przykomorowych względem wyniku podawanego w literaturze dla zewnątrzkomorowych guzów mózgu. Jest to praca o dużej wartości praktycznej, ponieważ daje wskazówki co do wyboru optymalnej techniki biopsji w zależności od lokalizacji guza, współistnienia wodogłowia oraz faktu wcześniej prowadzonego leczenia operacyjnego (np. założenia zastawki komorowo-otrzewnowej). Ciekawa jest też dyskusja na temat optymalnego sposobu wykonania biopsji-kleszczykami lub igłą biopsyjną z bocznym okienkiem.

W piątej publikacji pt. *„Rola biopsji stereotaktycznej w diagnostyce guzów okolicy szyszynki”*, która jest pracą poglądową, autor opisuje anatomię i funkcję szyszynki, skupia się na charakterystyce histologicznej guzów okolicy szyszynki oraz na bezpieczeństwie i znaczeniu techniki biopsji stereotaktycznej guzów tej okolicy. Wprawdzie, w autoreferacie, dr Furtak powołuje się też na własne doświadczenie w wykonywaniu biopsji stereotaktycznych guzów okolicy szyszynki (podaje przykład operacji które wykonał u 2 pacjentów). Nie udało mi się jednak odnotować takiej informacji w tekście publikacji, a więc wnioskuję, że autor podał w autoreferacie informację nieopublikowaną. W mojej ocenie ta publikacja nie ma charakteru oryginalnego i nie wnosi wielu nowych informacji dla czytelnika, aczkolwiek należy zauważyć iż została napisana w 2000 roku, kiedy to wykonywanie biopsji stereotaktycznych guzów okolicy szyszynki w Polsce mogło być dość rzadko spotykane.

W szóstej publikacji pt. *„Biopsja stereotaktyczna guzów polimorficznych i niewidocznych w CT”*, autor opisuje własne doświadczenia w wykonywaniu operacji biopsji stereotaktycznej guzów mózgu u 3 pacjentów, metodą fuzji obrazu MRI z badaniem CT, w sytuacji gdy same badanie CT nie jest w stanie wyraźnie i obiektywnie pokazać granic guza. Podkreślona jest kluczowa rola badań MRI mózgu w planowaniu i wykonywaniu wiarygodnych biopsji, jak również rola biopsji w możliwości dostarczenia materiału do badań genetycznych. Praca powstała w 2001 roku, a zatem w okresie, w którym w Polsce był dość ograniczony dostęp pacjentów do nowoczesnych badań MRI mózgu. Aktualnie wykonywanie biopsji guzów mózgu techniką stereotaksji lub bezramowych nawigacji do badań immunohistochemicznych i genetycznych, jest powszechnym standardem we wszystkich ośrodkach