

dr hab. n. med. Sławomir Blamek, prof. NIO-PIB  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Gliwice, 24.06.2024

### **Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Macieja Bloka zatytułowanej „Skuteczność i bezpieczeństwo radiochirurgii stereotaktycznej mnogich przerzutów do mózgu”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa ma układ typowy dla tego typu opracowań. Zajmuje łącznie 117 stron wydruku, nie licząc załączonej kopii zgody Komisji Bioetycznej. Dysertacja zawiera 31 rycin, wliczając 7 rycin będących w większości fotografiami przedstawiającymi przebieg leczenia, które zostały ponumerowane niezależnie, co nie jest typową praktyką. W pracy zawarto również 10 tabel i imponującą liczbę 173 pozycji piśmiennictwa. Większość zacytowanych prac powstała po roku 2000 i porusza kwestie istotne dla tematu rozprawy.

Celem pierwszorzędowym pracy była ocena przeżycia i czynników wpływających na przeżycie w okresie 1 roku po radiochirurgii stereotaktycznej mnogich ognisk przerzutowych. Jako cele drugorzędowe wskazano ocenę kontroli miejscowej i czynników wpływających na kontrolę miejscową mnogich ognisk przerzutowych w OUN po zastosowaniu leczenia radiochirurgicznego oraz ocenę bezpieczeństwa SRS we wczesnym okresie po leczeniu.

Retrospektywna analiza obejmowała dokumentację 123 chorych, u których napromieniono łącznie 560 ognisk przerzutowych w mózgowiu. Ocenę kontroli miejscowej przeprowadzono u 36 chorych, u których wykonano kontrolne badanie MR po 6 miesiącach od leczenia. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,2 miesiąca, a po zakończeniu analizy żyło nadal 16% chorych włączonych do badania. Odsetek przeżyć sześć- i dwunastomiesięcznych wynosił odpowiednio 57% i 29%. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że parametrem w sposób znamieny statystycznie związanym z długością przeżycia całkowitego była suma objętości PTV. Nie stwierdzono podobnej zależności dla liczby przerzutów. Nie stwierdzono również

zależności pomiędzy nasileniem objawów neurologicznych a parametrem  $V_{12}$ . Kontrolę miejscową po 6 miesiącach od leczenia uzyskano w przypadku 93% analizowanych ognisk. Dodanie marginesu 0,5 mm wiązało się ze znamienne lepszą kontrolą miejscową.

Niewątpliwym atutem pracy jest analiza wyników leczenia specyficznej, stosunkowo rzadko opisywanej grupy chorych, leczonych stereotaktycznie z powodu mnogich przerzutów do mózgu. Dopiero od niedawna obserwujemy zmianę paradygmatu w tej kwestii. Zamiast powszechnego w takiej sytuacji zastosowania paliatywnego napromieniania całego mózgowia chorzy ci coraz częściej kwalifikowani są do radioterapii stereotaktycznej lub radioterapii mózgowia z ochroną hipokampów w połączeniu z zastosowaniem memantyny. Nadal jednak brakuje danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (real life data) na temat efektywności takiego postępowania. Wiadomo, że chorzy kwalifikowani do kontrolowanych badań klinicznych muszą spełniać szereg kryteriów, które często oznaczają eliminację chorych w gorszym stanie ogólnym, obciążonych innymi schorzeniami, czy wcześniej leczonych w inny sposób. Przedstawiona w pracy grupa chorych stanowi w mojej ocenie reprezentatywną próbkę populacji pacjentów leczonych na co dzień w ośrodkach onkologicznych z powodu mnogiego rozsiewu do mózgowia. Rzetelna i szeroka analiza stanowi unikalne opracowanie stanowiące przekonujące potwierdzenie słuszności zastosowania skomplikowanych i wysoce precyzyjnych metod radioterapii, nawet w grupie chorych o gorszym rokowaniu w porównaniu do chorych z pojedynczym czy nawet nielicznymi (do 3) przerzutami do mózgu. Średnia liczba napromienianych przerzutów przekraczała 4 i wynosiła maksymalnie 15. Co najmniej 6 przerzutów rozpoznano u 32 chorych. Nie stwierdzono jednak w tej grupie związku pomiędzy liczbą przerzutów a czasem przeżycia. Doktorant słusznie zauważa, że wysoka skuteczność leczenia w badanym materiale może wynikać z zastosowania u zdecydowanej większości chorych dawek w zakresie zapewniającym wysokie prawdopodobieństwo uzyskania kontroli miejscowej.

Celną uwagą wydaje się być wskazanie konieczności poszukiwania miernika zaawansowania choroby pozaczaszkowej jako istotnego czynnika prognostycznego przeżycia całkowitego. Dotyczy to również lokalizacji zmian w mózgowiu, gdyż można założyć, że ich umiejscowienie w strukturach krytycznych, jak pień mózgu, wiąże się z większym ryzykiem zgonu z powodów neurologicznych. Lokalizacja w mózgowiu jest na przykład jednym z elementów od dawna już stosowanej skali Spetzlera-Martina, służącej do oceny ryzyka operacyjnego w przypadku rozpoznania malformacji tętniczo-żylnych mózgu.

Pomimo szeregu wartościowych informacji zawartych w rozprawie, Autor nie ustrzegł się szeregu uchybień, głównie o charakterze formalnym.

Wstęp pracy jest bardzo mocno rozbudowany. Z jednej strony szczegółowo przedstawiono w nim epidemiologię i sposoby leczenia przerzutów do mózgu. Z drugiej – przeładunek ilością szczegółów nie zawsze związanych bezpośrednio z tematem opracowania utrudnia przyswojenie prezentowanego przekazu. Nasuwa się również refleksja, iż w kontekście szybko postępujących zmian, między innymi w zakresie standardów leczenia systemowego, omawianie szczegółów postępowania terapeutycznego w tym zakresie nie wnosi wiele



w kontekście tematu pracy. Może za to wzbudzić wątpliwości w przypadku, kiedy przytoczone schematy postępowania nie odpowiadają aktualnym wytycznym.

W opisie metody Autor podaje, że „sformułowano również najważniejsze kryteria wyłączenia” i podaje poniżej trzy. Nasuwa się więc od razu pytanie, czy sformułowano także inne, których ze względu na ich mniejszą istotność nie zdecydowano się już przytoczyć.

Pewien niedosyt budzi analiza związku napromienianej objętości z prawdopodobieństwem przeżycia. Analizowano tylko związek PTV z przeżyciem całkowitym. Oczekiwałbym również takiej analizy dla łącznej objętości przerzutów (sumy GTV). Jest to bowiem czynnik o uznanej wartości prognostycznej, podczas gdy PTV zawiera również niezajętą tkankę nerwową i zależy od szerokości marginesu. Można więc wyobrazić sobie sytuację, w której pomimo tej samej sumy objętości samych guzów, sumaryczne objętości PTV mogą mieścić się w dość szerokim zakresie, co może być rezultatem innej liczby i średnicy poszczególnych przerzutów oraz szerokości marginesu. Jest to tym bardziej zaskakujące, że przy okazji analizy kontroli miejscowej weryfikowano znaczenie zarówno sumy GTV, jak i PTV. W załączonych tabelach również nie podano łącznej objętości GTV, a tylko wartości średniej i mediany. Rak piersi i czerniak były dość skromnie reprezentowane w badanej grupie (66% badanych to chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca), co utrudnia bardziej ogólne wnioski. To oczywiście fakt niezależny od działań Autora. Z całą pewnością warto jednak kontynuować gromadzenie danych dotyczących efektywności zastosowania SRS w grupie chorych z mnogimi przerzutami do mózgu, aby zminimalizować wpływ efektu selekcji chorych na wyniki analiz.

Analiza kontroli miejscowej została przeprowadzona na niewielkiej grupie chorych (36 pacjentów, 195 ognisk), co może istotnie wpływać na uzyskane wyniki. Jest to konsekwencja retrospektywnego charakteru pracy, z drugiej jednak strony wskazuje na konieczność usystematyzowania zasad postępowania z chorymi po leczeniu stereotaktycznym w zakresie terminów wykonywania kontrolnych badań obrazowych. U pacjentów z mnogimi przerzutami do mózgowia można spodziewać się progresji wewnątrzczaszkowej prawdopodobnie częściej niż u chorych z pojedynczą zmianą przerzutową. Niewątpliwie interesującym aspektem tej analizy jest wykazanie korzyści z dodania półmilimetrowego marginesu oraz skojarzenia radiochirurgii z immunoterapią, przynajmniej jeśli chodzi o prawdopodobieństwo uzyskania kontroli miejscowej.

Obrazy MR przedstawione na rycinie 16 wydają się być przesunięte względem siebie, przynajmniej jeśli sędzić po kształcie głowy na prezentowanym przekroju i widocznych zakrętach kory mózgu, co utrudnia ocenę porównawczą.

Dyskusja wydaje się zbyt szczegółowa i wielowątkowa w kontekście stosunkowo niewielkiej jednak liczby uzyskanych wyników. Sądzę, że zamiast szczegółowej analizy danych z piśmiennictwa i niektórych rozważań o charakterze spekulacyjnym, warto było rozszerzyć zakres analiz statystycznych posiadanego materiału, co mogłoby rzucić nowe światło na znaczenie zebranych danych.

Niektóre stwierdzenia zawarte w dyskusji mogą budzić wątpliwości. Wydłużenie czasu przeżycia osób żyjących najdłużej wpływa przede wszystkim na średni czas przeżycia, wartość mediany jest zdeterminowana raczej czasem przeżycia połowy najkrócej żyjących chorych z całej grupy.

Jako że brak grupy kontrolnej, trudno też jednoznacznie stwierdzić, że zastosowanie radiochirurgii zwiększa szanse przeżycia chorych z przerzutami do OUN w badanej grupie. Również akapit o znaczeniu CI wymaga, jak się wydaje, ponownego przemyślenia. Wysokie wartości CI związane są z niedopasowaniem konturu izodozy 100% do kształtu obszaru tarczowego, co jednak może oznaczać niedopromienienie części objętości guza.

Doktorant stwierdza, że „*Analiza statystyczna nie potwierdziła istotnej statystycznie korelacji pomiędzy ilością zmian a przeżyciem ( $p=0,337$ )*”. Nasuwa się zatem pytanie, czy w tym przypadku wykonywano analizę korelacji, czy jednak analizę przeżycia Kaplana-Meiera? Autor podaje również, że „*Stwierdzono zależność pomiędzy histopatologią a kontrolą ognisk po 6 miesiącach od leczenia ( $p=0,024$ )*” ale nie podaje dalszych szczegółów. Zdawkowe przedstawienie wyników badania budzi spory niedosyt, szczególnie w kontekście mocno rozbudowanych części opisowych.

Wnioski w mojej ocenie nie są w pełni poparte wynikami uzyskanych analiz. Stwierdzenie, że odsetek chorych przeżywających rok jest wysoki jest dość dyskusyjne w kontekście chociażby prognozowanego przeżycia przedstawionego w tabeli IX na podstawie obliczenia wskaźnika GPA, czy danych z piśmiennictwa. Ostrożnie należałoby również podejść do oceny skuteczności miejscowej, jako że dotyczyła ona jedynie 29% chorych z analizowanej grupy. Konieczność uwzględniania indeksu konformalności czy marginesu w czasie planowania wydaje się truizmem, jednak Doktorantowi udało się wykazać znamienne wpływy tych parametrów na prawdopodobieństwo uzyskania kontroli miejscowej.

Wśród drobniejszych uchybień, bez znaczenia merytorycznego, można byłoby wymienić następujące:

- spis treści nie zawiera tytułu rozdziału „*Metodyka*”
- tytuł wspomnianego wyżej rozdziału powinien brzmieć „*Materiał i metodyka*”, gdyż w rozdziale tym zaprezentowano również szczegółowe dane dotyczące badanej populacji
- VEGF – śródbłonkowy nie śródnabłonkowy czynnik wzrostu
- błędy literowe i edycyjne, np „*próba wyznaczenia czynników wpływających niepowodzenie miejscowe leczenia*” (brakuje „na”)

Ponadto zdarzały się uchybienia stylistyczne w postaci dość licznych powtórzeń, jak na przykład „*Wykonanie maski termoplastycznej, precyzyjne unieruchomienie głowy niezbędne podczas zabiegów wysokiej precyzji w obrębie mózgowia*”, „*Analiza kontroli miejscowej była oparta o analizę raportów radiologicznych i weryfikowana przez dwóch doświadczonych lekarzy radioterapii onkologicznej z dużym doświadczeniem w leczeniu przerzutów do mózgu*” czy niezbyt szczęśliwych sformułowań w rodzaju „*fuzjowane*”, „*zmiany metastatyczne*”,



„obliczono proporcjonalny hazard Coxa”, „chorego kierowano na symulację tomografii komputerowej głowy bez środka kontrastowego z wykorzystaniem unieruchomienia w postaci maski termoplastycznej” itd., charakterystyczne bardziej dla mowy potocznej niż profesjonalnych opracowań.

Akapit „W celu zmniejszenia ewentualnego błędu wynikającego z braku możliwości oceny wszystkich leczonych ognisk, a jedynie tych które zostały zweryfikowane w kontrolnym MRI wykonano porównanie grup (analizowanych w odniesieniu do kontroli ognisk i tej grupy która nie została oceniona w MRI) w odniesieniu do najważniejszych czynników mogących wpływać na ocenę odpowiedzi takich jak wielkość ognisk, dawka czy wynik histopatologiczny.” jest niejasny, prawdopodobnie dotyczy porównania grupy bez badań kontrolnych z niewielką grupą poddaną badaniom MR. Na potrzeby przyszłej publikacji warto przereklamować niektóre ustępy, aby uniknąć niejednoznaczności.

Piśmiennictwo, pomimo iż w większości aktualne, to jednak zawiera sporą liczbę pozycji ponaddwudziestoletnich, podczas gdy liczba zacytowanych prac powstałych w ciągu ostatnich pięciu lat jest stosunkowo niewielka. Biorąc pod uwagę temat rozprawy, należałoby raczej spodziewać się przewagi prac powstałych stosunkowo niedawno. Pominięcie części starszego piśmiennictwa nie wpłynęłoby negatywnie na ocenę całości dysertacji, a włączenie większej liczby opracowań najnowszych być może wzbogaciłoby dyskusję.

Wymienione powyżej uwagi nie wpływają istotnie na pozytywny obraz całości rozprawy. Ich wyszczególnienie leży w obowiązkach recenzenta, tym bardziej, że w procesie przygotowywania rozprawy doktorskiej oczekuje się szczególnej pieczołowitości i uwagi.

W podsumowaniu należy podkreślić, że przedstawiona mi do oceny dysertacja dotyczy istotnego zagadnienia, którego znacznie w praktyce klinicznej systematycznie rośnie, i które znajduje się w centrum zainteresowań wielu badaczy na całym świecie. Doktorant wykazał się umiejętnością analitycznego myślenia, właściwej interpretacji piśmiennictwa w kontekście własnych wyników oraz szerokiego - systemowego spojrzenia na opracowywane zagadnienie. Grupa chorych, której dotyczy analiza, pomimo że nie należy do najliczniejszych, ma jednak tę zaletę, że wszyscy chorzy leczeni byli z wykorzystaniem tej samej techniki i sposobu specyfikacji dawki, co zdecydowanie poprawia wiarygodność analiz dotyczących związku dawki z objętością napromieniania i odpowiedzią na leczenie.

Z ogromną zatem przyjemnością stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Macieja Bloka spełnia ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim, a zgłoszone uwagi nie wpływają na ostateczną, pozytywną ocenę dysertacji. W związku z tym mam zaszczyt i przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Collegium Medicum UMK, wniosek o dopuszczenie lek. Macieja Bloka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Łęca wyraz szczerunku,  
Stawom Błomch*

