

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

lek. Macieja Bloka pt.:

„Skuteczność i bezpieczeństwo radiochirurgii stereotaktycznej mnogich przerzutów do mózgu”

Przedstawiona do oceny dysertacja lek. Macieja Bloka pt.: „Skuteczność i bezpieczeństwo radiochirurgii stereotaktycznej mnogich przerzutów do mózgu” dotyczy istotnego problemu klinicznego i naukowego, jakim jest wypracowanie strategii radioterapii stereotaktycznej mnogich zmian przerzutowych w mózgu u chorych na nowotwory.

Postęp w zakresie nowoczesnego leczenia skojarzonego chorych na nowotwory a zwłaszcza spektakularny rozwój metod leczenia systemowego ukierunkowanego na cele molekularne i modulującego odpowiedź immunologiczną, spowodował znaczące wydłużenie przeżycia chorych na miejscowo zaawansowane nowotwory. Jednocześnie znacząco zwiększyła się dostępność skutecznych metod obrazowania zmian przerzutowych w mózgu. W konsekwencji systematycznie zwiększa się liczba chorych, u których rozpoznawane są przerzuty do OUN. Leczenie tych zmian, z paliatywnej radioterapii całego mózgowia, stało się zaawansowaną technologicznie strategią terapeutyczną, która z jednej strony umożliwia uzyskanie miejscowego wyleczenia u zdecydowanej większości chorych i jednocześnie nie powoduje upośledzenia funkcji kognitywnych u chorych przeżywających wiele miesięcy, a nawet kilka lat po radioterapii. W tym kontekście, optymalizacja techniki napromieniania stereotaktycznego i prawidłowa kwalifikacja pacjentów do tej wybitnie skutecznej miejscowo terapii jest zagadnieniem ważnym klinicznie, naukowo a nawet społecznie.

Z powyższych względów wysoko oceniam wybór tematyki rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona dysertacja została przygotowana w formie monografii. Została wykonana w Zakładzie Neuroonkologii i Radiochirurgii Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Do recenzji otrzymano pracę przygotowaną w języku polskim w maszynopisie, który liczy 120 stron, zawiera 10 tabel, 24 ryciny i 7 zdjęć. Treść pracy przedstawiona została w 7 zasadniczych rozdziałach (wstęp, cele pracy, metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski), które zostały podzielone



na podrozdziały, co zwiększa przejrzystość tekstu i ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z treścią pracy. Ponadto w pracy zamieszczono: wykaz skrótów używanych w tekście, spis piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz skan zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania. Autor wykorzystał 173 pozycje piśmiennictwa, z których 63 pochodzi z ostatnich 10 lat.

We wstępie do pracy, Autor przedstawił epidemiologię przerzutów do mózgu, mechanizmy ich powstawania, objawy kliniczne, metody diagnostyki i skojarzonego leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem klasycznej radioterapii i techniki stereotaksji. Lektura Wstępu dowodzi, że Autor posiada rozległą i nowoczesną wiedzę w zakresie zagadnień będących tematem rozprawy.

W następnym rozdziale Doktorant przedstawił cele pracy, którymi były: ocena przeżycia pacjentów i analiza czynników wpływających na przeżycie w okresie 1 roku po stereotaktycznej radiochirurgii mnogich ognisk przerzutowych oraz ocena częstości miejscowej wyleczalności i analiza wpływających na nią czynników po zastosowaniu techniki DCA-SIMT a także ocena bezpieczeństwa powyższej techniki SRS we wczesnym okresie po leczeniu.

Materiał kliniczny, będący podstawą analizy, stanowiło 123 chorych ze stwierdzonymi w badaniach obrazowych 560-cioma zmianami przerzutowymi w mózgu. Badanie miało charakter retrospektywny. Wszyscy pacjenci byli leczeni w Zakładzie Neuroonkologii i Radiochirurgii Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Do analizy końcowej włączono chorych, którzy mieli wykonane badanie rezonansem magnetycznym mózgowia po 6 miesiącach od zakończenia radiochirurgii. Na tym etapie ocenie poddano 195 ognisk przerzutowych u 36 pacjentów u których przeprowadzono stereotaktyczną radiochirurgię z zastosowaniem techniki wielołukowej z pojedynczym izocentrum (DCA-SIMT).

W następnym rozdziale Autor przedstawił wyniki dokonanej analizy. Mediana liczby leczonych zmian wyniosła – 4. Najczęstszym (66%) rozpoznaniem histopatologicznym u chorych poddanych SRS był niedrobnokomórkowy rak płuca. Mediana przeżycia wyniosła 7,2 miesiąca, jakkolwiek 16% pacjentów żyło po zakończeniu analizy. Odsetek 6-cio i 12-to miesięcznych przeżyć wyniósł odpowiednio 57% i 29%. Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, że z przeżyciem chorych koreluje objętość PTV. Nie stwierdzono

natomiast korelacji przeżycia i liczby przerzutów poddawanych SRS. Autor dokonał bardzo ciekawej obserwacji, wskazującej że wzrost sumarycznej objętości przerzutów o 1 cm³ wiązał się ze zwiększeniem ryzyka zgonu o 2% w przeciągu roku. Kolejną istotną obserwacją było wykazanie, że utkanie raka płaskonabłonkowego korelowało z gorszym rokowaniem. Po zastosowaniu SRS objawy neurologiczne pozostawały stabilne lub zmniejszyły swoje nasilenie u 61% chorych. Ważną obserwacją było wykazanie, że parametr V12 nie korelował z nasileniem objawów neurologicznych potencjalnie wywołanych SRS. Autor wykazał wybitną skuteczność przeprowadzonej radioterapii w postaci uzyskania miejscowej kontroli choroby po 6 miesiącach, w zakresie 93% analizowanych ognisk przerzutowych. Wykazał także, że zastosowanie marginesu do GTV wielkości co najmniej 0,5 mm korelowało pozytywnie z uzyskaniem po 6 miesiącach miejscowej kontroli ognisk przerzutowych. Korzystniejsza odpowiedź napromienianych zmian była także stwierdzana, gdy wartość indeksu konformalności wynosiła poniżej 1,42. W analizowanej grupie wykazano również pozytywny wpływ na uzyskanie miejscowej odpowiedzi zmian jeżeli u chorych zastosowano leczenie ukierunkowane na cele molekularne lub modulujące odpowiedź immunologiczną w przeciągu 4 miesięcy od SRS. Powyższe obserwacje wynikają z przeprowadzonej analizy, są ważne naukowo i mają istotną wartość w praktyce klinicznej.

W rozdziale Dyskusja Autor przeprowadził szeroką analizę uzyskanych wyników, odnosząc je do prawidłowo dobranych pozycji piśmiennictwa. Wykazał się należnym krytycyzmem, co świadczy dodatkowo o jego dojrzałości i umiejętności interpretacji wyników naukowych analiz. Pod koniec rozdziału Doktorant zamieścił podsumowanie najistotniejszych wyników pracy, co stanowi cenną, odautorską wskazówkę dla klinicystów.

Przeprowadzone badania pozwoliły Autorowi na wyciągnięcie praktycznych wniosków, które wynikają z przeprowadzonej analizy i odpowiadają na postawione cele rozprawy.

Uwagi krytyczne

1. W opisie materiału nie odnalazłem informacji o stanie klinicznym ogniska pierwotnego i ewentualnych innych, pozaczaskowych zmian przerzutowych.
2. W spisie treści brakuje rozdziału 4 – Metodyka oraz 7 – Wnioski.
3. W tabeli 6 Autor przedstawił analizę odpowiedzi na SRS informując, że u 12 (6%) chorych podejrzewano obecność martwicy popromiennej, w tabeli 8 analogicznie

u 3 (4%) chorych; w jaki sposób różnicowano martwicę od progresji – nie znalazłem takiej informacji w tekście pracy?

4. Autor wykazał, że chorzy na gruczolakowatego raka płuca wykazali się korzystniejszą odpowiedzią niż pozostali; szkoda, że nie podano czy cechowali się obecnością mutacji EGFR, rearanżacji ALK czy ROS, co jak wiadomo jest czynnikiem silnie skorelowanym z odpowiedzią zmian przerzutowych w mózgu na leczenie ukierunkowane na cele molekularne (inhibitory punktów kontrolnych).
5. Pozycje piśmiennictwa powinny być zredagowane w jednolity sposób, zgodnie z zasadami przyjętymi w referencyjnych wydawnictwach naukowych.
6. Autor zastosował w pracy anglojęzyczne terminy CT, PET-CT oraz MRI zamiast powszechnie stosowanych w publikacjach naukowych terminów TK, PET-TK i MR.
7. Nazwy inhibitorów kinazy tyrozynowej powinny mieć polskie brzmienie: kryzotynib, cerytynib, alektynib, ozymertynib itd.
8. Autor nie ustrzegł się przez stosowaniem żargonowych określeń leczenie radioterapią, leczenie immunoterapią itp.
9. Autor nieprawidłowo stosuje określenie „ilość” zamiast „liczba” w przypadku zmian policzalnych (liczba zmian przerzutowych a nie ilość).
10. Określenie „zastosowanie SRS w technice DCA-SIMT” jest niepoprawne i powinno np. brzmieć: „zastosowanie SRS z użyciem techniki DCA-SIMT”
11. Określenie „ grupa badana opierała się na pacjentach” jest niepoprawne
12. Określenie „wpływ danych klinicznych na kontrolę” jest niepoprawne, dane kliniczne mogły korelować z uzyskaniem kontroli miejscowej

Podsumowując, praca lekarza Macieja Bloka dotyczy oryginalnego rozwiązania problemu badawczego. Autor przedstawił wyniki istotne naukowo i klinicznie. Dokonana analiza jest jedną z największych w aspekcie liczebności grupy chorych poddanych stereotaktycznej radiochirurgii z wykorzystaniem techniki wieloślukowej z pojedynczym izocentrum (DCA-SIMT). Doktorant przedstawił odautorskie, cenne z klinicznego punktu widzenia rekomendacje, które wynikają z przeprowadzonego badania.

Lekarz Maciej Blok w swojej dysertacji wykazał, że opanował warsztat zawodowy, posiada wiedzę ogólną w dziedzinie nauk medycznych, co widoczne jest w dojrzałym i merytorycznym odniesieniu się do uzyskanych wyników, oraz jest zdolny do samodzielnego



rozwiązania problemu naukowego, co przejawia się w umiejętności wyboru zadania badawczego i określeniu celów badawczych oraz zaplanowania i prowadzenia pracy badawczej a także krytycznej oceny uzyskanych wyników, co potwierdza sformułowanie wniosków będących odpowiedzią na cele badawcze. Doktorant w swojej dalszej działalności publikacyjnej powinien wykazać się większą dyscypliną w zakresie poprawności stylistycznej i dbałości o stronę edytorską przygotowywanych manuskryptów.

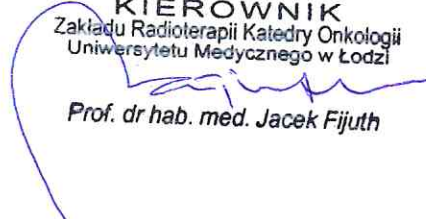
Przedstawione przez recenzenta uwagi krytyczne mają w zasadniczej części charakter korektorski i nie wpływają na pozytywną ocenę merytoryczną przedstawionej do oceny rozprawy.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca lekarza Macieja Bloka pt.: „Skuteczność i bezpieczeństwo radiochirurgii stereotaktycznej mnogich przerzutów do mózgu” stanowi rzetelne opracowanie naukowe, oraz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022r. 574, 583, 655, 682, 807, 1010, 1079, 1117, 1459.).

Dysertacja lekarza Macieja Bloka potwierdza, że Autor posiada wiedzę w dziedzinie nauk medycznych oraz potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy, co upoważnia mnie do pozytywnej oceny rozprawy.

Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Macieja Bloka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 6 czerwca, 2024 r.

KIEROWNIK
Zakładu Radioterapii Katedry Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. med. Jacek Fijuth