

Dr hab. Piotr Zieliński
Katedra i Klinika Neurochirurgii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Smoluchowskiego 17
Gdańsk
tel. 58 3493320
mail: pziel@gumed.edu.pl

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Macieja Bloka pod tytułem

Skuteczność i bezpieczeństwo radiochirurgii stereotaktycznej mnogich przerzutów do mózgu

wykonanej pod kierunkiem dr hab. Macieja Harata, prof. PBS

W ostatnim czasie obserwujemy rozwój metod leczenia nieoperacyjnego przerzutów do mózgu w przebiegu choroby nowotworowej. Radiochirurgia staje się podstawowym narzędziem w tym zakresie, ograniczając miejsce wcześniej stosowanej techniki operacyjnej i naświetlania całego mózgu. Szczególnie w przypadkach mnogich przerzutów do mózgu radiochirurgia istotnie wydłuża medianę przeżycia chorych.

Autor w recenzowanej rozprawie doktorskiej jako cele wyznaczył ocenę przeżycia pacjentów i czynników wpływających na przeżycie w okresie jednego roku po SRS (stereotaktycznej radiochirurgii) mnogich ognisk przerzutowych, ocenę kontroli miejscowej i czynników wpływających na kontrolę miejscową mnogich ognisk przerzutowych w OUN (ośrodkowym układzie nerwowym) po zastosowaniu SRS w technice DCA-SIMT (technika wieloślukowa z wykorzystaniem pojedynczego izocentrum) oraz ocenę bezpieczeństwa SRS w technice DCA-SIMT w leczeniu mnogich ognisk przerzutowych do OUN we wczesnym okresie po leczeniu.

Wstęp pracy jest dobrze przedstawionym wprowadzeniem do zagadnień dotyczących epidemiologii, mechanizmu powstawania, objawów klinicznych oraz aktualnego stanu wiedzy dotyczącego leczenia przerzutów do mózgu. Zagadnienia zostały przedstawione w sposób ciekawy, zdradzający bardzo dobre przygotowanie oraz zainteresowanie doktoranta. Na zakończenie wstępu autor przedstawił kluczowe schematy postępowania w przypadku ograniczonej oraz dużej liczby przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego na podstawie wytycznych ASTRO. Ze wstępu jasno wynikają wytyczone cele pracy.

Badanie zostało przeprowadzone retrospektywnie na grupie 123 chorych leczonych z powodu mnogich przerzutów do mózgu w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w okresie dwóch lat, od sierpnia 2018 r. do września 2020 r. Kryteriami włączenia do analizy była histopatologicznie potwierdzona choroba nowotworowa, mnogie (więcej, niż jeden) przerzuty do mózgu i okres co najmniej roku od leczenia. Wyłączono chorych po operacjach neurochirurgicznych, po radioterapii na cały mózg (WBRT) i po zastosowaniu powtórnej radiochirurgii na ten sam obszar. Do oceny kontroli miejscowej SRS w technice DCA-SIMT włączono 36 pacjentów. Kryteria włączenia i wyłączenia są wybrane prawidłowo, pozwalają na jednoznaczne zdefiniowanie badanej grupy oraz na jej jednorodność.

Procedura kwalifikacji do leczenia była prowadzona przez Komisję Interdyscyplinarną. Radioterapia była wykonywana na przyspieszacz liniowym TrueBeam firmy Varian z systemem monitorowania ułożenia ExacTrack. Kontrola po leczeniu była prowadzona zgodnie z ogólnymi wytycznymi. Kontrola miejscowa została oparta o badanie rezonansem magnetycznym 3T w sekwencjach T1 z kontrastem i T2-TIRM przy analizie w programie BrainLab Elements MultiMets SRS. W tym samym programie pozyskiwano dane opisujące

ogniska przerzutowe: objętość, dawki, marginesy, odległości od izocentrum, indeksy gradientu oraz konformalności. Proces leczenia był prowadzony według wysokich standardów, na światowym poziomie.

Przyjęto cztery kryteria odpowiedzi na leczenie radiochirurgią: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja, progresja. Kryteria te zostały jasno zdefiniowane.

Analiza statystyczna została przeprowadzona w programach Statistica oraz PQStat przy zastosowaniu typowych testów parametrycznych i nieparametrycznych.

Charakterystyka badanej grupy została prawidłowo opisana za pomocą statystyki opisowej. Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym w grupie był rak niedrobnokomórkowy płuca, następnie rak piersi, czerniak, rak nerki i podwójne lub pojedyncze przypadki o innych rozpoznaniach. Mediana przeżycia w całej badanej grupie wyniosła 7,17 miesiąca. W analizie wpływu czynników klinicznych na przeżycie chorych poddano ocenie wiek, płeć i histopatologię przerzutów. Wiek ani płeć nie wpłynęły na przeżycie ani na kontrolę miejscową.

W kategoriach histopatologicznych istotną różnicę w przeżyciu uzyskano jedynie pomiędzy rakami gruczołowymi płuca a rakami płaskonabłonkowymi wraz z innymi rakami niedrobnokomórkowymi płuca, na korzyść tych pierwszych. Lepszą kontrolę ognisk uzyskano także w przerzutach o parametrze CI (indeksie konformalności) $<1,42$ oraz o większym marginesie.

Wyniki uzyskane w dysertacji są zgodne z danymi z piśmiennictwa. W dyskusji autor prawidłowo odnosi się do aktualnych publikacji oraz podejmuje dyskusję dotyczącą metodyki badań onkologicznych. Trafnie podkreśla, że termin "raki niedrobnokomórkowe płuca" obejmuje zbyt szeroką i zbyt niejednorodną grupę chorób, proponując wykluczenie z tej grupy raków gruczołowych płuca.

Autor także wyjątkowo trafnie podejmuje krytyczną dyskusję z ograniczeniami własnej metodyki oraz z istniejącymi obecnie kontrowersjami dotyczącymi samej techniki oraz dostępności leczenia. Znakomity rozdział "Dyskusja" na szesnastu stronach wyczerpująco

udowadnia korzyści wynikające z łączenia nowoczesnych metod leczenia nowotworów SRS i immunoterapii lub leczenia celowanego. Na uwagę zasługują opisane różnice pomiędzy uzyskanymi w pracy wynikami a wynikami niektórych publikacji światowych, z wyjaśnieniem autora, skąd te różnice mogą wynikać. Ciekawe jest porównanie na przykład z publikacją dotyczącą zastosowania dawki 24 Gy i lepszej w związku z tym kontroli miejscowej przerzutów, niż dawki mniejszej. Autor wyjaśnia, że w grupie badanej stosowano rozpiętość dawki 15- 24 Gy, czyli cechującej się generalnie wysoką skutecznością. Wyciągnięte wnioski są odpowiedzią na postawione pytania.

Praca doktorska jest napisana bardzo dobrze pod każdym względem, dobrze się ją czyta. Układ jest klasyczny, z podziałem na typowe rozdziały i podrozdziały, z dobrymi proporcjami objętościowymi. Streszczenia są nieco obszerne, ale spełniają wymogi edytorskie. Bibliografia zawiera 173 pozycje, starannie zredagowane wg klasycznego schematu. Osobno załączono spisy rycin i tabel oraz zgodę komisji bioetycznej.

Rozprawa doktorska autorstwa lek. Macieja Bloka pod tytułem "*Skuteczność i bezpieczeństwo radiochirurgii stereotaktycznej mnogich przerzutów do mózgu*" stanowi w mojej ocenie opracowanie wysoce wartościowe zarówno z poznawczego, jak i praktycznego punktu widzenia. Należy podkreślić, że oceniana rozprawa doktorska świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu lek. Macieja Bloka do prowadzenia badań naukowych. Lektura dysertacji uprawnia do stwierdzenia, że autor posiada szeroką wiedzę teoretyczną oraz praktyczną w swojej dziedzinie, dysponuje narzędziami niezbędnymi do analizy naukowej, bardzo dobrze zna metodykę badań oraz posiada dar pisanie dysertacji, którą się dobrze czyta. Należy również podkreślić zaangażowanie i wyrazić słowa uznania dla zespołu Centrum Onkologii w Bydgoszczy, praca jest odzwierciedleniem bardzo wysokiego poziomu naukowego i klinicznego w tym zespole.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny dysertacja w pełni odpowiada warunkom formalnym i merytorycznym stawianym rozprawom doktorskim zawartym w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. Macieja Bloka

do dalszych etapów przewodu doktorskiego celem uzyskania stopnia doktora nauk medycznych.

Ponadto, z uwagi na wysoką wartość przedłożonej do recenzji pracy wnoszę do Rady wniosek o wyróżnienie niniejszej pracy doktorskiej.

Gdańsk, dnia 18 czerwca 2024 r.

Piotr Żelinski

