

Prof. dr hab. n.med. Sergiusz Nawrocki

Katedra Onkologii

Wydział Lekarski, Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Email: sergiusz.nawrocki@uwm.edu.pl

Olsztyn, 20 września 2019 r.

Recenzja

pracy doktorskiej lek. Mateusza Spałka na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych pt. Wpływ przedoperacyjnej radioterapii na obszar miednicy na tolerancję późniejszej chemioterapii u chorych na raka odbytnicy wykonaną pod kierunkiem dr. hab. Lucjana Wyrwicza, prof. nadzw.

Leczenie chorych na raka odbytnicy jest przykładem modelowego działania wielodyscyplinarnego w onkologii. Dzięki połączeniu możliwości nowoczesnej diagnostyki, chirurgii, radioterapii i leczenia farmakologicznego staramy się leczyć chorych maksymalnie skutecznie z zachowaniem jak najlepszej jakości życia po leczeniu skojarzonym. Jednak pomimo przeprowadzenia szeregu dużych badań randomizowanych badań klinicznych w ostatnich dwóch dekadach, których głównymi celami była poprawa wyników miejscowej kontroli z jednoczesnym zachowaniem zwieraczy i poprawa przeżycia chorych, wiele praktycznych, klinicznych pytań pozostaje bez odpowiedzi.

W tym kontekście cykl publikacji Mateusza Spałka przedstawiony do recenzji stanowi bardzo aktualną klinicznie, wartościową naukowo (warsztat metodologiczny) i praktyczną próbę odpowiedzi na niektóre z nurtujących nas pytań. Jednym z nich jest zaskakujący brak istotnego wpływu chemioterapii na przeżycie chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy w przypadku

zastosowania leczenia skojarzonego (radioterapii i chemioterapii) w przeciwieństwie do zastosowania samej chemioterapii uzupełniającej w przypadku raka okrężnicy ale też raka odbytnicy w podobnym stopniu zaawansowania klinicznego.

Oceniana praca doktorska ma formę cyklu trzech opublikowanych prac powiązanych tematycznie. Do recenzji przedstawiono opracowanie, na które składają się dwa artykuły oryginalne i jeden przegląd systematyczny w języku angielskim: (1) Mateusz Spalek, Wojciech Michalski, Krzysztof Bujko, Lucjan Wyrwicz (2019). An association between preoperative pelvic irradiation and toxicity of subsequent chemotherapy in rectal cancer. *Oncology Research and Treatment*; (2) Mateusz Spalek, Wojciech Michalski, Lucjan Wyrwicz (2019). Impact of pelvic bone marrow irradiation on the hematological toxicity of subsequent chemotherapy in rectal cancer. *Neoplasma*. 2019 Mar 5;66(2):276-280. doi: 10.4149/neo_2018_180528N348; (3) Mateusz Spalek, Lucjan Wyrwicz (2018). Hematological Toxicity of Hypofractionated Radiotherapy: A Review of the Available Evidence. *Oncology Research and Treatment* 2018;41(11):713-718. doi: 10.1159/000492342 poprzedzone listą aktywności naukowych powiązanych z tematyką artykułów, streszczeniem wraz ze zwięzłym omówieniem trzech publikacji w języku polskim i angielskim.

Należy podkreślić, że doktorant jest pierwszym autorem wszystkich trzech przedstawionych artykułów i autorem korespondentem w dwóch pracach oryginalnych. W tekście publikacji brak szczegółowych informacji o wkładzie autorów.

Dwie oryginalne publikacje są spójne tematycznie i prezentują wyniki otrzymane na podstawie retrospektywnej analizy danych pochodzących z historii chorób pacjentów chorych na raka odbytnicy i okrężnicy otrzymujących pooperacyjną chemioterapię według programu FOLFOX-4 (oksaliplatyna, 5-fluorouracyl). Trzecia praca stanowi przegląd systematyczny dostępnych danych na temat toksyczności hematologicznej hipofrakcjonowanej radioterapii w leczeniu chorych na raka odbytnicy.

Wszystkie prace opublikowano w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym z listy JCR (Journal Citation Reports). Łączny impact factor opublikowanych prac wynosi 4,684.

Celem jaki postawił sobie doktorant było zbadanie ewentualnego wpływu radioterapii na tolerancję następowej chemioterapii. Uzasadnieniem tak postawionego celu badań była wstępna obserwacja innego autora wskazująca na niższą intensywność dawkowania chemioterapii pooperacyjnej u chorych uprzednio napromienianych przed operacją na obszar miednicy. Przyczyną tej róż-

nicy może być popromienne uszkodzenie szpiku kostnego i jelit, co prowadzić może do gorszej tolerancji chemioterapii.

Materiał do badania stanowiły dane z historii chorób wszystkich chorych na raka odbytnicy lub okrężnicy z rozpoznaniem histopatologicznym gruczolakoraka, którzy otrzymywali chemioterapię pooperacyjną lub z powodu nawrotu choroby nowotworowej (wznowa miejscowa, przerzuty odległe) według schematu FOLFOX-4 w Centrum Onkologii-Instytucie, Oddział w Warszawie, w latach 2011-2016. W analizie porównanie dotyczyło dwóch grup chorych (1) na raka odbytnicy po poprzedniej przedoperacyjnej radioterapii lub chemioradioterapii (z intencją radykalną – według ówczesnie obowiązujących protokołów leczenia), (2) na raka odbytnicy lub raka okrężnicy bez przedoperacyjnej radioterapii lub chemioradioterapii. Doktorant ocenił intensywność dawkowania oksaliplatyny w czasie 8 i 16 tygodni od rozpoczęcia chemioterapii. Dodatkowo analizie poddano toksyczność hematologiczną, neurologiczną (neuropatia obwodowa) i jelitową oksaliplatyny ponieważ należą one do najczęstszych przyczyn ograniczenia dawki chemioterapii. Oceniano także występowanie nadwrażliwości na oksaliplatynę w czasie 8 i 16 tygodni od rozpoczęcia chemioterapii, ponieważ wystąpienie takiej nadwrażliwości przed 16 tygodniem leczenia może istotnie wpływać na intensywność dawkowana oksaliplatyny. Ponadto pracę doktorską poszerzono o analizę objętości napromienianego szpiku kostnego u chorych napromienianych przedoperacyjnie w drugiej przedstawionej w cyklu publikacji oryginalnej. Intensywność dawkowania leku (RDI; ang. relative dose intensity) oceniano w sposób standardowy jako iloraz dawki podanej faktycznie do dawki zaplanowanej. Kryteria włączenia do analizy w pierwszej pracy oryginalnej spełniło 220 chorych, z których 41 było napromienianych przedoperacyjnie (grupa badana), a 179 nie otrzymało radioterapii (grupa kontrolna). W trakcie pierwszych 8 tygodni chemioterapii obniżenie intensywności dawkowania oksaliplatyny stwierdzono u 29,3% chorych w grupie badanej i 36,9% w grupie kontrolnej ($p=0,36$). W ciągu 16 tygodni, redukcję intensywności dawkowania oksaliplatyny zanotowano u 51,7% chorych w grupie kontrolnej i 59,4% w grupie badanej ($p=0,45$). Jednocześnie, nie stwierdzono różnic w intensywności dawkowania oksaliplatyny pomiędzy badanymi grupami po 8 tygodniach chemioterapii, mediany RDI wynosiły odpowiednio 95,9% dla grupy badanej i 96,2% dla grupy kontrolnej ($p=0,79$). Istotna statystycznie różnica w intensywności dawkowania nie wystąpiła także po 16 tygodniach leczenia systemowego, mediany wartości wynosiły odpowiednio 87,6% dla grupy badanej i 86,5% dla grupy kontrolnej ($p=0,55$).

Doktorant nie stwierdził różnicy w występowaniu poszczególnych toksyczności, reakcji uczuleniowych oraz konieczności podawania czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów, zarówno w czasie 8 tygodni, jak i 16 tygodniach chemioterapii według schematu FOLFOX-4. Przeprowadzona analiza nie wykazała wpływu przedoperacyjnej radioterapii na tolerancję późniejszej chemioterapii opartej o schemat FOLFOX-4 u chorych na raka okrężnicy i odbytnicy.

Analiza danych dozymetrycznych (druga publikacja oryginalna) dotyczyła podgrupy liczącej 39 chorych. Nie zaobserwowano istotnego wpływu relacji dawka-objętość na występowanie toksyczności hematologicznej drugiego lub wyższego stopnia według NCI CTC z wykorzystaniem uogólnionego modelu liniowego. Nie stwierdzono także istotnie statystycznych różnic pomiędzy dawkami średnimi oraz 20% i 40% dawki przepisanej dla poszczególnych objętości szpiku pomiędzy chorymi u których wystąpiła toksyczność hematologiczna w stopniu 2 i większym a chorymi, których takiej toksyczności nie doświadczyli. Autorzy pracy wysunęli wniosek, iż objętość napromienianego szpiku kostnego nie wpływa na toksyczność hematologiczną następowej chemioterapii u chorych napromienianych na obszar miednicy.

Do mocnych stron ocenianej pracy należą: aktualny i ważny z punktu codziennej praktyki klinicznej cel pracy, dobranie adekwatnej metodologii, jasny i zwięzły sposób przedstawienia wyników, rzeczowa i aktualna dyskusja otrzymanych wyników w kontekście dostępnych opublikowanych danych. Chciałbym pogratulować doktorantowi i promotorowi pracy ambitnego projektu badania, który udało się zrealizować bez dedykowanego źródła finansowania. Niniejszy doktorat dowodzi, że można zrealizować ambitne kliniczne cele naukowe dzięki pomysłowości i konsekwentnemu działaniu bez dodatkowego wsparcia w formie grantu.

Do słabszych stron ocenianych prac oryginalnych należy ich retrospektywny charakter. Analiza dostępnych retrospektywnych danych klinicznych niesie z sobą niemożliwość do kontrolowania i wyeliminowania błęd selekcji, na który doktorant nie ma wpływu co w znacznym stopniu ogranicza możliwość uogólnienia wysuniętych wniosków na całą populację chorych i nie zamyka dyskusji na zadane przez doktoranta pytanie. Te ograniczenia metodologiczne zostały przez autora zauważone i skomentowane w dyskusji w tekście opublikowanych oryginalnych doniesień.

Co do trzeciej pracy będącej aktualnym i jasno napisanym przeglądem systematycznym mam dwie uwagi. Pierwsza - metodologiczna odnosi się do sposobu wyboru doniesień, które omówiono

w analizie i przedstawienia szczegółowych kryteriów selekcji oraz procesu wyboru. Moim zdaniem w tekście pracy zabrakło czytelnego diagramu bądź szczegółowego opisu procesu selekcji zgodnie z przyjętymi standardami przeglądów systematycznych. Druga uwaga odnosi się do dyskusji drugiej pracy oryginalnej (analiza danych dozymetrycznych i toksyczności hematologicznej) i dyskusji w pracy-przeglądzie systematycznym. Ciekawym było by uwzględnienie przez autora ewentualnego zagadnienia nadwrażliwości różnych linii komórek na ultraniskie dawki frakcyjne (ok. 0,5 Gy/frakcję) postulowane po raz pierwszy w latach 90 przez prof. Julianę Denekamp (HRS-low dose hyper-radiosensitivity). Ultraniskie dawki frakcyjne mogą obejmować znaczne objętości zdrowych tkanek (w tym przypadku szpiku kostnego) w przypadku stosowania technik IMRT/VMAT.

Niezależnie od powyższych, drobnych uwag krytycznych uważam, że praca doktorska stanowi spójny i oryginalny cykl publikacji o wysokiej wartości naukowej co potwierdza ich opublikowanie w recenzowanych czasopismach o międzynarodowym zasięgu i nie mam żadnych wątpliwości, że spełniają one wymagania art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki stawiane pracom doktorskim.

W związku z tym wnioskuję o pozytywną ocenę rozprawy i dopuszczenie autora lek. Mateusza Spalka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na aktualny, ważny klinicznie temat rozprawy, oryginalny pomysł doktoranta, prawidłową metodologię oraz zwięzły i przejrzysty sposób przedstawionego opracowania wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej przez Radę Naukową COI.

Sergiusz Nawrocki

KIEROWNIK
KATEDRY ONKOLOGII

prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki