

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
Recenzent pracy doktorskiej
Lek. Med. Paweł Polanowski

Poznań, 08.09.2016 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. Paweł Polanowski

***pt. „Ocena kinetyki popromiennej zewnątrzwydzielniczej
niewydolności trzustki po radiochemioterapii u chorych na
miejscowo zawansowanego raka żołądka.”***

1. Wprowadzenie

Opracowania recenzji rozprawy doktorskiej lek. med. Pawła Polanowskiego lekarza Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach przyjąłem z satysfakcją, chociaż też z pewną obawą. Powyższe spowodowane było faktem, że temat pracy doktorskiej porusza trudne zagadnienie, które nie zostało dotychczas podjęte systemowo w innych ośrodkach onkologicznych na świecie. Poznanie tolerancji narządów krytycznych w radioterapii nowotworów jamy brzusznej jest bardzo istotnym z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej jak również z punktu widzenia poznania mechanizmów odpowiedzi narządu na promieniowanie. Należy podkreślić, że doktorant podjął się bardzo ważnego zagadnienia w onkologii jakim jest określenie zależności pomiędzy dawką a efektem radiobiologicznym zarówno w wymiarze odczynu wczesnego jak i późnego w odniesieniu do funkcji zewnątrzwydzielniczej narządu krytycznego jakim jest trzustka.

Problem tolerancji i głębokości uszkodzeń powstałych wskutek działania promieniowania jonizującego towarzyszył praktycznie wszystkim zajmującym się wprowadzeniem radioterapii jako metody leczenia nowotworów złośliwych. Pomimo stosowania promieniowania jonizującego od praktycznie 100 lat wiedza w zakresie patomechanizmów leżących u podstaw jego działania do chwili obecnej nie jest do końca poznana. Połączenie nowoczesnych technik napromieniania z leczeniem systemowym spowodowało, że pojawiło się więcej zmiennych radiobiologicznych. W efekcie dla wielu narządów zdrowych brakuje w chwili obecnej rzetelnych danych i opracowań, które w sposób wiarygodny pozwoliłyby określić dla nich precyzyjnie dawki tolerancji. Jak już wspomniano w ostatnich dekadach weszły do praktyki klinicznej jako powszechnie uznane i w związku z tym szeroko stosowanie techniki radioterapii trójwymiarowej konformalnej. Drugim istotnym czynnikiem mogącym zmieniać istotnie tolerancje narządów zdrowych z punktu widzenia radioterapii jest stosowanie jednocześnie chemioterapii i napromieniania. W związku z tym pojawiła się bardzo duża liczba możliwych kombinacji z zastosowaniem obu tych form terapii. Poznanie podstawowych zależności dawka-efekt w okresie prowadzonej terapii (odczyn wczesny) jak w dalszej perspektywie (odczyn późny) zwłaszcza dla typowych schematów chemio-radioterapii jest szczególnie istotnym z praktycznego punktu widzenia prowadzenia leczenia u wielu tysięcy chorych w skali każdego roku.

Niestety dawki tolerancji dla radioterapii w przypadku kiedy takie leczenie swoim zasięgiem obejmuje trzustkę nie są precyzyjnie ustalone, co może ograniczać znacząco możliwości terapeutyczne. W wielu sytuacjach może dochodzić nieświadomie do narażania leczonych chorych na wystąpienie objawów ubocznych radioterapii. Wiedza o potencjalnych uszkodzeniach dla poszczególnych przedziałach dawek i dla różnych narządów będących w sąsiedztwie napromienianego guza nowotworowego pozwala na optymalizację planowania radioterapii. Brak precyzyjnej wiedzy w odniesieniu do dawek tolerancji we wszystkich narządach krytycznych jest sytuacją kliniczną kiedy lekarz odpowiedzialny za przebieg leczenia nie porusza się według powszechnie przyjętych precyzyjnie ustalonych parametrów.

Nadal nie udało się opracować wiarygodnego zakresu dawek tolerancji dla trzustki w radioterapii nowotworów będących w jej sąsiedztwie. W związku z tym każda próba dokonania analizy wiarygodnych danych klinicznych w tym zakresie jest niezwykle cenna. Poznanie tego brakującego ogniwa pozwoli w przyszłości lepiej dostosować metody leczenia do konkretnego obrazu klinicznego raka żołądka oraz obrazu klinicznego

chorego.

Lekarz medycyny Paweł Polanowski wybrał tematykę pracy doktorskiej, która ma bardzo duże znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej, ale jest również bardzo wymagająca z punktu widzenia metodologii badań naukowych. W tym miejscu należy podkreślić, że praca została oparta na solidnym materiale badawczym jakim niewątpliwie stanowią dane pochodzące z jednego ośrodka onkologicznego o ustalonej strategii leczenia oraz dobrze dokumentowanych wynikach leczenia, a co powinno być szczególnie podkreślonym z materiału badania klinicznego. Podkreślenia wymaga również to, że wyniki i wynikające z nich wnioski jakie sformułował doktorant mogą stać się istotnymi wskazówkami w leczeniu przyszłych chorych z rakiem żołądka oraz innych nowotworów w obrębie jamy brzusznej.

2. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. *„Ocena kinetyki popromiennej zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki po radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka żołądka”*. Praca została napisana w strukturze 12 numerowanych rozdziałów typowych dla rozpraw doktorskich na 78 stronach; zawiera 20 rycin, 4 tabele oraz 82 pozycji piśmiennictwa.

3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej:

Wstęp pracy

Przedmiot pracy ujęto w wprowadzeniu liczącym 13 stron maszynopisu. Wprowadzenie poświęcone zostało podstawowym informacjom dotyczącym epidemiologii raka żołądka. W dalszej kolejności autor omawia stan wiedzy odnoszący się do odczynów popromiennych w tkankach i narządach zdrowych. W tej części pracy autor przedstawia podstawową wiedzę odnośnie anatomii a dalej fizjologii gruczołu trzustki. W ostatnim fragmencie w sposób oczywisty szczegółowo omawia funkcję zewnątrzwydzielniczą trzustki. Bardzo ważnym punktem tej części pracy jest omówienie metod pozwalających

rozpoznać niewydolność narządu.

W drugiej części tego fragmentu pracy doktorant omawia podstawową wiedzę dotyczącą patofizjologii odczynów popromiennych.

W mojej ocenie wspomniane zagadnienia zostały przedstawione w sposób logiczny i konsekwentnie wprowadzając we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały przedstawione punkty dotyczące najistotniejszych aspektów wspomnianych zagadnień. W oczywisty sposób powinna to być jedna z najbardziej rozwiniętych części pracy doktorskiej.

Uwagi recenzenta do punktu 3

W podsumowaniu, wstęp zawiera szereg istotnych informacji, jednak mam kilka istotnych uwag:

- a) Uważam, że koncepcja pracy jest przejrzysta.
- b) Brakuje mi w tej części pracy przedstawienia w oparciu o najważniejsze piśmiennictwo obecnego stanu wiedzy w odniesieniu do zaburzeń funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki spowodowanych działaniem promieniowania jonizującego.
- c) Brakuje mi także, jakkolwiek nie jest to przedmiotem pracy, chociażby krótkiego omówienia obecnego stanu wiedzy w zakresie uszkodzeń popromiennych trzustki w przypadku stosowania radioterapii hipofrakcjonowanej.

Cele pracy

Struktura w jakiej są zaprezentowane przez autora cele pracy nie budzą zastrzeżeń.

Niemniej autor przedstawia w swojej pracy 4 cele badań własnych, a poniżej już bez przypisania kolejnych punktów dodaje, że szczegółowym celem pracy jest próba zbadania zależności dawka/objętość/efekt. Moim zdaniem niefortunne jest określenie „próba”. Ponadto dalej autor stwierdza, że „Podjęto również - kolejną - próbę określenia wartości referencyjnych dla zależności dawka/objętość w planowaniu radioterapii”.

Przyznam, że nie bardzo rozumiem sens tego ostatniego celu szczegółowego, reasumując doktorat przyjął 6 celów? Poproszę autora o komentarz do tego fragmentu tekstu. Moim zdaniem przesunięcia wymaga punkt 4 na 1 pozycję celu pracy ponieważ w tytule pracy doktorskiej, to właśnie ocena kinetyki jest tematem

nadrzędnym.

4. Materiał i metody badań

Analiza materiału badawczego polegała na prospektywnej ocenie 127 chorych (92 mężczyzn i 35 kobiet), którzy byli leczeni z powodu raka żołądka w latach 2008 – 2013 w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziale w Gliwicach.

Do analizy włączono chorych spełniających szereg kryteriów włączenia, co w oczywisty sposób daje gwarancje, że pozyskane w ten sposób dane kliniczne charakteryzuje wysoki standard jakości. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że analizę oparto na danych pochodzących z prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez ośrodek gliwicki. Prosiłbym jednak o podanie paru istotnych informacji dotyczących wspomnianego badania klinicznego III fazy; tytuł badania, kiedy i gdzie zostało zarejestrowane, data zakończenia rekrutacji.

Autor w sposób rzetelny przedstawił zarówno kryteria włączenia jak i dyskwalifikacji do analizy badawczej – badania klinicznego. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że paleta wybranych czynników mogących wpływać na wyniki leczenia pozwoliły autorowi na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Zwraca również uwagę na dobre przygotowanie charakterystyki wspomnianych czynników.

Zastosowane metody statystyczne są dobrane prawidłowo, co oczywiście podnosi jakość pracy i obiektywizuje uzyskane wyniki.

Uwagi recenzenta do punktu 4

- a. Panel badawczy, w tym zaproponowane metody statystyczne są dobrane dobrze i pozwalają w pełni zrealizować cele jakie założono w pracy.
- b. Mam jednak pytanie dotyczące jakie punkty czasowe przyjęto dla oceny odczynu ze strony trzustki według klasyfikacji CTC AE V. 3.0 ? podobne pytanie dotyczy oceny jakości życia według kwestionariusza QOL C30.
- c. Mam także pytanie o komentarz do braku informacji co do schorzeń współistniejących (cukrzyca, choroba alkoholowa, inne), które mogłyby mieć wpływ

na zdolność wydzielniczą trzustki

- d. Uwagę zwraca duża liczba grup które zostały poddane stratyfikacji (16 grup). Proszę o komentarz odnośnie tego punktu.
- e. Mam również pytanie dotyczące ryciny 1. Mianowicie co było celem głównym badania klinicznego na które powołuje się autor. W ramieniu kontrolnym B zastosowano +/- adjuwantowa radiochemioterapia? wobec tego część chorych nie otrzymała radioterapii? Jaka to liczba?
- f. Ponadto mam pytanie jak doszło do sytuacji, że skoro grupa chorych była randomizowana 1:1; ramię A stanowiło 70% a ramię B 30% chorych?
- g. Autor u większości chorych zastosował technikę IMRT. Mam pytanie czy ww. technikę cechuje istotne zaoszczędzenie trzustki w porównaniu do techniki 3DCRT, 3-4 polowej? Czy ten parametr (IMRT v. 3DCRT) mógł wpływać na wyniki analizy?

5. Wyniki badań

Wyniki badań zostały przedstawione przez doktoranta w formie opisowej, tabelarycznej i rycin. Analiza tego kluczowego dla dysertacji doktorskiej rozdziału w sposób syntetyczny, przemyślany i konsekwentny podaje charakterystykę badanej grupy w której dokonano oceny leczenia napromienianiem u chorych z rakiem żołądka.

Uwagi recenzenta do punktu 5

- a. Zamierzam pochwalić doktoranta za dużą estetykę tekstu, przemyślaną formę graficzną tabel oraz pewną konsekwencję w prezentowaniu wyników. Pozwala to na uszeregowanie uzyskanych informacji.
- b. Mam uwagę odnośnie oceny jakości życia. W dziale wyniki nie znalazłem wątku poświęconego ocenie jakości życia QoL. Autor dla oceny tego parametru zastosował kwestionariusz C30. Proszę o komentarz do tego faktu.
- c. Również brakuje mi informacji odnośnie oceny intensywności odczynu popromiennego według klasyfikacji CTC AE. Proszę o komentarz.
- d. Brakuje mi także harmonogramu czasowego kontroli po leczeniu dla poszczególnych parametrów oceniających zmiany popromienne w trzustce.

6. Dyskusja

Doktorant na 29 stronach przedstawiła dyskusję, w której zawarł poprawnie przygotowany przegląd aktualnego piśmiennictwa. Dowodzi on gruntownej wiedzy doktoranta w zakresie prowadzonego badania własnego.

Ocena wyników leczenia onkologicznego oraz intensywności objawów ubocznych leczenia jest jednym z fundamentalnych zadań przed jakimi stoi każdy zespół prowadzący swój program badawczy. Z analizy takiej wynikają wnioski co dalszego postępowania w praktyce klinicznej. Ponadto analiza wyników staje się tematem do dalszej analizy i wyboru kierunków badawczych przez macierzysty ośrodek prowadzący badanie lub przez inne ośrodki.

Zakres piśmiennictwa przedstawiony w dysertacji stanowi dowód na to, że doktorant wykazał się bardzo dobrą znajomością tematu w obrębie którego poruszał się w trakcie przygotowania tematyki pracy, a dalej jej realizowania i na etapie podsumowania wyników badań. Dysertacja napisana jest bez zastrzeżeń merytorycznych i stylistycznych.

Zwięzłość wyrażanych myśli pozwala na logiczne zorientowanie się w opracowanym materiale. Na uwagę zasługuje duża przejrzystość zagadnień od wprowadzenia, a zwłaszcza, co jest szczególnie istotne, w zakresie przedstawionego materiału, metod statystycznych, prezentacji wyników i oczywiście dyskusji.

7. Wnioski

Doktorant formułując wnioski w pełni odpowiadała na określone założenia i cele pracy. Należy podkreślić wiarygodność podanej analizy materiału badawczego, który jak już uprzednio podkreślono oparto na bazie danych pochodzących z jednego ośrodka o ustalonym wzorcu postępowania klinicznego. Jednak najważniejszym był fakt, że dane pochodziły z badania prospektywnego.

W związku z tym praca ma dużą wartość poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze posiada wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Powyższa praca doktorska jest to o tyle istotna, że jest to dotychczas jedyne polskie opracowanie naukowe w takim zakresie tego niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego.

8. Piśmiennictwo

W zbiorze 82 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa zagranicznego, poza pozycjami historycznymi, ale istotnymi z punktu widzenia omawianych zagadnień. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

9. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarz medycyny Pawła Polanowskiego pt. „Ocena kinetyki popromiennej zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki po radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka żołądka” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym weryfikującym zastosowanie napromieniania w leczeniu chorych z rakiem żołądka, a ponadto wnioski wynikające z pracy mogą służyć także w przypadku zastosowania radioterapii w innych nowotworach w jamie brzusznej.

Praca jest cennym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy w tym zakresie dokonanej na gruncie populacji polskiej. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego jaki wziął na warsztat naukowy doktorant.

Rozprawa spełnia tym samym kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do

**Rady Naukowej – Komisji ds. Przewodów Doktorskich Centrum Onkologii Instytut w
Warszawie**

o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

6471481
Prof. dr hab. n. med. Piotr Mleczki
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista medycyny paliatywnej
tel. 607-638-442