

prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

Warszawa, dn. 16.12.2017 r

Kierownik Kliniki Okulistyki

Wojskowy Instytut Medyczny

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Michała Orskiego, zatytułowanej:

„Ocena wpływu zrobotyzowanej radioterapii guzów ośrodkowego układu nerwowego na narząd wzroku i drogę wzrokową”.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa liczy łącznie 106 stron. Układ graficzny dysertacji jest typowy i nie budzi zastrzeżeń. Rozprawa zawiera 36 rycin i 39 tabel, a wartości merytoryczne wsparte są 118 pozycjami aktualnego piśmiennictwa.

We wstępie Doktorant przedstawił klasyfikację guzów ośrodkowego układu nerwowego. Omówione również zostały metody radioterapeutyczne leczenia i powikłania oczne związane z ich zastosowaniem. Ze względu na tematykę dysertacji ta część wstępu wydaje się być najistotniejsza dla całej pracy. Analizujący pracę po przeczytaniu wstępu wynosi wrażenie, że radioterapia wykorzystywana w terapii nowotworów ośrodkowego układu nerwowego jest dziedziną rozwojową i możemy mieć nadzieję, że znane historycznie powikłania na jakie może natknąć się w praktyce okulista również będą ulegały ilościowej inwolucji. Należy więc uznać, że z tą częścią dysertacji Doktorant poradził sobie bardzo dobrze.

Pomysł Doktoranta polega na ocenie powikłań ocznych podczas rutynowego leczenia chorych z różnymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego za pomocą zrobotyzowanej radioterapii CyberKnife. Metoda ta została wprowadzona do praktyki w 1994 roku przez Adlera i pozwala na bardzo precyzyjne dostarczenie energii do leczonego obszaru. Ta właśnie właściwość metody pozwala liczyć na ograniczenie liczby i wielkości powikłań w tym też okulistycznych. Doktorant dokonywał oceny układu wzrokowego na podstawie badania okulistycznego oraz badań dodatkowych stosowanych standardowo w okulistyce. Materiał analizowany obejmował 41 pacjentów z guzami OUN, którzy obserwowani byli w okresie 24 miesięcy. Wartość pracy byłaby niewątpliwie większa, gdyby Doktorant zdecydował się na porównani występujących powikłań okulistycznych w różnych metodach radioterapii stosowanych do leczenia guzów ośrodkowego układu nerwowego. Obserwacja w układzie prospektywnym jednej metody nie umiejscawia jej wartości w stosunku do innych metod np. Gamma Knife wykorzystywanych w tym samym wskazaniu. Należy jednak podkreślić, że metodyka zastosowana przez Doktoranta umożliwia w pełni opis potencjalnych powikłań okulistycznych co jasno wyrażone jest w celach pracy. Metodyka badania obejmowała ocenę zarówno funkcji układu wzrokowego (ostrości wzroku, ciśnienia wewnątrzgałkowego, potencjałów wywołanych- amplitudy i latencji P100, perymetrii statycznej w standardzie Humphrey'a) jak i struktur gałki ocznej (OCT siatkówki i włókien nerwowych, OCT przedniego odcinka z pomiarem grubości rogówki, gęstości komórek śródbłonna). Dobór metod uważam za słuszny. Z obowiązku recenzenta chciałby jednak zauważyć, że w wynikach analizowana jest densytometria – nowy parametr z badania

OCT, który nie został opisany w metodyce pracy. Jest to badanie unikalne, które pozwala na ilościową i obiektywną ocenę zmętnienia soczewki. Warto niewątpliwie byłoby przedstawić interpretację badania co ułatwiłoby analizę uzyskanych wyników badania.

Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że w stosunku do wartości wyjściowych ostrości wzroku, ciśnienia wewnątrzgałkowego, grubości rogówki, zmętnienia soczewki, grubości siatkówki w dołku, grubości warstwy włókien nerwowych i parametrów badania potencjałów wywołanych dla oczu bliższych i dalszych w stosunku do źródła promieniowania w okresie obserwacji 24. miesięcznej nie zaobserwowano zmian. Doktorant stwierdza natomiast, że zwłaszcza w oku dalszym od źródła dochodzi do istotnego zmniejszenia się liczby komórek śródbłonka od 6. miesiąca obserwacji. Należy jednak ten wyniki interpretować bardzo ostrożnie. Poprawka Bonferroniego, która wskazana jest w metodyce pozwala w przypadkach zastosowanych testów dla porównań dwóch grup traktować prawdopodobieństwo testowe $< 0,0125$ w tym przypadku jako istotne ze względu na porównania wielokrotne ($0,05/4$ porównania wykonane dla tych danych = $0,0125$, gdy prawdopodobieństwo testowe $< 0,0125$ to używając testów dla porównań dwóch grup w przypadku 4 porównań testujemy na poziomie $p < 0,05$). Z tego też wynika, że dla oczu bliższych gęstość komórek śródbłonka nie uległa praktycznie zmianie, gdyż w każdym przypadku porównania prawdopodobieństwo testowe było $> 0,0125$. Ciekawe może być wytłumaczenie dlaczego w oku bliższym nie zaistniały różnice, natomiast w oczach dalszych obserwowane jednak były od 12. miesiąca po interwencji? Doktorant nie wykazał również istotnych różnic między zmianami w oczach bliższych i dalszych w poszczególnych okresach obserwacji w zakresie wszystkich analizowanych parametrów. Zarówno badanie przedniego i tylnego odcinka oka jak i perymetria statyczna opisane były w sposób jakościowy, zwłaszcza

w przypadku perymetrii statycznej trudny do oceny. Analiza perymetrii statycznej powinna niewątpliwie być wzbogacona oceną zmian parametrów MD czy LV co jest powszechnie stosowaną metodą w przypadku oceny pola widzenia.

W omówieniu Doktorant w umiejętny sposób skonfrontował wyniki swoich badania z doniesieniami literaturowymi. W tej części dysertacji należy zwrócić uwagę na dużą znajomość aktualnej literatury dotyczącej zakresu pracy oraz poprawną interpretację wyników. Dla podtrzymania tezy postawionej powyżej w niniejszej recenzji należy podkreślić fakt, że w badaniu Razaqa nie stwierdzano pierwotnego ubytku liczby komórek śródbłonka w odpowiedzi na brachyterapię czerniaka tęczówki, podczas gdy dawki stosowane przez autorów były ponad 1000 krotnie większe niż w grupie pacjentów leczonych metodą CyberKnife (234 -675 Gy vs 15,76 cG - 0,1576 Gy oko bliższe i 11,76 cG - 0,1176 Gy oko dalsze).

Wnioski wypływające z przeprowadzonego badania uważam za trafne. Odzwierciedlają one również założone przez Doktoranta cele pracy. Wyniki przedstawione stanowią praktyczną wartość przedstawionej mi do recenzji dysertacji. Należy stwierdzić, że zastosowanie metody CyberKnife do leczenia guzów ośrodkowego układu nerwowego minimalizuje ryzyko wystąpienia powikłań ocznych, a ocena wystąpienia potencjalnych zmian nie wymaga zaangażowania zaawansowanych metod diagnostycznych.

Podsumowując, Doktorant podjął temat ciekawy z punktu widzenia okulisty praktyka. Zebranie i opracowanie danych wymagało zorganizowania dużego zaplecza metodycznego. Na podstawie dobrze skonstruowanej pracy oraz uzyskanych wyników Doktorant udowodnił

stawiane tezy. Doktorant wykazał się jednocześnie dogłębną znajomością tematu oraz metodyki badania, a drobne popełnione błędy nie umniejszają istotnie wartości pracy.

Wnoszę zatem prośbę do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lek. Michała Orskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

