

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki

Poznań, 26.11.2020 r.

Recenzent pracy doktorskiej

Mgr. Wojciech Leszczyński

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. Wojciech Leszczyński

***pt. „Ocena konformalnych i dynamicznych technik radioterapii stosowanych u
chorych na raka żołądka.”***

1. Wprowadzenie

Doktorant w swojej pracy doktorskiej zajął się pewnym aspektem optymalizacji leczenia z udziałem radioterapii raka żołądka. Należy podkreślić, że rak żołądka stanowi poważny problem epidemiologiczny zarówno w Polsce jak i na świecie. Według danych Globocan, na świecie w 2018 roku odnotowano ponad milion nowych przypadków zachorowań na ten nowotwór oraz ponad 782 tys. zgonów. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 16% dla mężczyzn i 20% dla kobiet. Natomiast EURO CARE – 4 podaje, że średnie 5 – letnie przeżycie chorych na raka żołądka dla całej Europy wynosi 25%, dla Polski niestety ten wskaźnik procentowy jest znacznie gorszy i wynosi 14%.

Z tego też powodu szukanie poprawy wyników leczenia jest wysoce pożądane i obecna praca doktorska wpisuje się w ten kierunek.

Uzasadnienie podjęcia badań według doktoranta wynika z tego, że współczesna radioterapia wywołuje szereg zdarzeń niepożądanych, jest leczeniem toksycznym, wywołującym zmiany w zdrowych narządach krytycznych położonych blisko napromienianego guza nowotworowego. Dynamiczny rozwój akceleratorów liniowych stosowanych w radioterapii pozwala na wprowadzenie nowych technik terapeutycznych, skrócenie czasu seansu terapeutycznego oraz podanie dawki z większą precyzją dzięki co raz lepszym metodom weryfikacji ułożenia chorego na stole terapeutycznym zarówno przed jak i w trakcie trwania seansu radioterapii. W literaturze przedmiotu, nowe wprowadzane techniki nie zawsze oceniane są pozytywnie. Autorzy wskazują na wzrost niskiej dawki pokrywającej duże objętości tkanek zdrowych przy stosowaniu wielopolowej techniki IMRT czy obrotowej VMAT w stosunku do konwencjonalnej techniki 3DCRT. Trwa dyskusja, czy niska dawka generowana przez najnowsze techniki jest bezpieczna, czy nie wywoła w przyszłości u chorych innych niepożądanych efektów biologicznych.

Chirurgia jest podstawą metodą leczenia chorych na raka żołądka. Całkowita resekcja żołądka wraz z limfadenektomią D2 jest postępowaniem standardowym. Niemniej w wielu sytuacjach klinicznych, zwłaszcza w miejscowo zaawansowanym stadium choroby radioterapia stanowi bardzo istotny element terapii tego nowotworu. Bardzo ważnym aspektem radioterapii jest trójwymiarowe planowanie rozkładu dawki, które pozwala oszacować dawki w narządach krytycznych i obszarach tarczowych. Celem radioterapii jest uzyskanie jak największej klinicznie uzasadnionej dawki w obszarze guza lub łożu po jego usunięciu co zwiększa prawdopodobieństwo wyleczenia przy maksymalnym oszczędzeniu zdrowych dawek.

W planowaniu radioterapii u chorych na raka żołądka bierze się pod uwagę szereg narządów krytycznych takich jak: wątrobę, nerki, płuca, serce, rdzeń kręgowy, ogon koński, jelito cienkie oraz grube.

Rozwój technologii, komputeryzacja sprzętu w radioterapii i wprowadzenie tomografii komputerowej do planowania radioterapii pozwoliły na pełne trójwymiarowe przedstawienie rozkładów dawek (3D-Three – dimensional treatment planning) stosowanych do dzisiaj. Możliwość planowania 3D pozwoliło na precyzyjne określenie dawki w objętości tarczowej (PTV) oraz narządach krytycznych (OAR). Jedną z nowszych metod radioterapii konformalnej jest technika dynamiczna IMRT – (ang. Intensity Modulated Radiation Therapy). Wprowadzenie do praktyki klinicznej kolimatorów wielolistkowych (ang. Multi Leaf Collimator) dało nowe możliwości rozwoju radioterapeutycznych technik dynamicznych.

W 2001 roku zostało opublikowane badanie III fazy MacDonalda (INT0116) w którym wykazano polepszenie wyników leczenia po pooperacyjnej radiochemioterapii w stosunku do samodzielnej chirurgii. W badaniu tym stwierdzono poprawę 3-letniego przeżycia całkowitego z 27 miesięcy dla grupy wyłącznie leczonej chirurgicznie do 36 miesięcy w grupie, u której zastosowano pooperacyjną radiochemioterapię oraz wydłużenie mediany przeżycia o 9 miesięcy. Schemat leczenia pooperacyjnego polegał na skojarzeniu radioterapii w oparciu o 5-Fu i folinian wapnia.

2. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „Ocena konformalnych i dynamicznych technik radioterapii stosowanych u chorych na raka żołądka”. Praca została napisana w strukturze 6 numerowanych rozdziałach typowych dla rozprawy doktorskiej na 83 stronach.

Wstęp pracy

Przedmiot pracy ujęto w obszernym wprowadzeniu, które poświęcone zostało podstawowym informacjom dotyczącym epidemiologii, metodom leczenia raka żołądka z uwzględnieniem chirurgii i oczywiście radio-chemioterapii. Obszerny fragment poświęcono zasadom planowania współczesnej radioterapii raka żołądka z położeniem nacisku na aspekty fizyczne tego zagadnienia. W mojej ocenie wspomniane zagadnienia zostały przedstawione w sposób logiczny i konsekwentnie wprowadzają we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały przedstawione punkty dotyczące najistotniejszych aspektów wspomnianych zagadnień.

3. Cele pracy

Głównym celem pracy były:

1. Porównanie technik konformalnych i dynamicznych radioterapii stosowanych u chorych na raka żołądka w zakresie rozkładu dawki w obszarach zainteresowania.
2. Zbadanie, która technika radioterapii najbardziej oszczędza narządy krytyczne.
3. Zbadanie wpływu badanych technik radioterapii na parametry morfologiczne krwi po leczeniu.

W mojej ocenie wybór celów jest prawidłowy.

Mam pytanie do tej części pracy:

Jakie szczególne przesłanki skłoniły autora do wyszczególnienia jako punktu 3 celów pracy – oceny wpływu technik radioterapii na parametry morfologiczne krwi po leczeniu ?

4. Materiał i metody badań

Przedmiotem analizy przeprowadzonej przez doktoranta była grupa 60 chorych na raka żołądka, w wieku od 25 do 75 lat (mediana 60 lat), którzy byli leczeni w warunkach ambulatoryjnych w Narodowym Instytucie Onkologii – Państwowym Instytucie Badawczym Oddział w Gliwicach (NIO) w latach 2011-2016. Wszyscy chorzy byli leczeni w ramach randomizowanego prospektywnego badania klinicznego „Porównanie tolerancji i skuteczności przedoperacyjnej i pooperacyjnej radiochemioterapii u chorych na operacyjnego raka żołądka, badanie kliniczne III fazy”.

Kryteria kwalifikacji chorych do analizy były następujące:

1. Pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu klinicznym,
2. Brak jakiegokolwiek leczenia onkologicznego wcześniej, z wyjątkiem raka skóry i raka szyjki macicy in situ, operowanych w czasie nie krótszym niż 3 lata przed kwalifikacją do badania,
3. Operacyjny gruczolakorak żołądka potwierdzony histopatologicznie,
4. Brak przerzutów odległych,
5. Wiek od 20-75 lat,
6. Sprawność chorego w skali Zubrod 0-2.

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.

5. Wyniki badań

Przeprowadzone przez autora badania i analiza statystyczna pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

- a. Uzyskano znamienne różnice w homogenności i konformalności rozkładu dawki w obszarze tarczowym pomiędzy technikami (CI_{index} dla ARC vs. CRT $p < 0,001$, ARCC vs. IMRT $p = 0,005$, CRT vs. IMRT $p = 0,014$, HI_{index} ARC vs. CRT $p = 0,03$). Zwykle najkorzystniejsze wyniki znamienne różne uzyskiwano dla techniki ARC w procesie analizy rozkładów dawek w PTV w stosunku do technik CRT i IMRT.
- b. W przypadku oceny narządów krytycznych (OAR) otrzymano znamienne różnice w rozkładach dawek pomiędzy badanymi technikami radioterapii (nerka R V20/20 ARC vs. CRT $p < 0,001$, ARC vs. IMRT $p = 0,018$). W ocenie zmiany parametrów morfologicznych krwi w układzie białokrwinkowym i płytkowym po radioterapii zaobserwowano istotne różnice po zakończonej radioterapii (limfocyty ARC vs. CRT $p = 0,042$, neutrofile CRT vs. IMRT $p = 0,031$).
- c. Zastosowanie techniki ARC w porównaniu do techniki konformalnej oraz do modulacji intensywności wiązki wpływa na niższe spadki limfocytów po radioterapii.

Doktorant formułując wnioski w pełni odpowiedział na określone założenia i cele pracy. Należy podkreślić wiarygodność podanej analizie materiału badawczego, który jak już uprzednio podkreślono oparto na bazie danych pochodzących z jednego ośrodka o ustalonym wzorcu postępowania klinicznego. W związku z tym praca ma dużą wartość poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze posiada wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Ponadto wyniki powyższej pracy stają się bardzo interesującym głosem w bardzo ważnej dyskusji nad optymalizacją strategii leczenia raka gruczołu krokowego z zastosowaniem radioterapii. Powyższa praca doktorska jest to o tyle istotna, że jest to dotychczas jedyne polskie opracowanie naukowe w takim zakresie tego niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego.

6. Dyskusja

Doktorant w obszernej dyskusji porównał oraz odniósł wyniki własnej analizy do szerokiego piśmiennictwa przedmiotu. Poziom dyskusji wskazuje na dobrą znajomość tematyki pracy przez doktoranta.

7. Piśmiennictwo

W zbiorze 85 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa zagranicznego. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

8. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarza *mgr. Wojciecha Leszczyńskiego* pt. „Ocena konformalnych i dynamicznych technik radioterapii stosowanych u chorych na raka żołądka.” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym weryfikującym zastosowanie napromieniania w leczeniu chorych z rakiem żołądka w zależności od techniki zastosowanej radioterapii.

Praca jest cennym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy w tym zakresie dokonanej na gruncie populacji polskiej.

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

Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie im. Marii Skłodowskiej-Curie

o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego

1481
Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista medycyny paliatywnej
tel. 822 422 442

Recenzja dla 26.11.2020