

Bydgoszcz, 25.05.2022

Prof. dr hab. med. Roman Makarewicz
Katedra Onkologii i Brachyterapii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

***Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Hanny Grzbieli
nt. „Możliwość deeskalacji dawki w leczeniu chorych na oponiaki
wewnątrzczaszkowe z zastosowaniem zrobotyzowanej radioterapii
stereotaktycznej”***

Promotor: prof. dr hab. n. med. Rafał Tarnawski

Oponiaki stanowią około 15-20% wszystkich pierwotnych nowotworów mózgu. Jedynie niewielka ich część około 5% stanowią odmiany złośliwe. Niemniej same w sobie stanowią grupę bardzo heterogenną. Do niemal końca XX wieku funkcjonowały w literaturze przedmiotu przekonania o radiooporności oponiaków, co na ogół wiązało się z ich powolną regresją po radioterapii. Donoszono o przypadkach opóźnionej regresji, nawet kilka lat po leczeniu. Przełomem w leczeniu oponiaków było wprowadzenie nowoczesnych technik obrazowania głównie MRI, badania PET/CT oraz radioterapii stereotaktycznej opartej o CyberKnife lub GammaKnife. Narzędzia te pozwoliły na bardzo precyzyjne zaplanowanie radioterapii oraz poprzez zmniejszenie objętości napromienianej zminimalizowały ryzyko toksyczności. Doktorantka w swoich badaniach zgromadziła bardzo duży materiał badawczy oparty na analizie 172 pacjentów. Jest to jeśli chodzi o warunki polskie chyba największy, jaki do tej pory mogłem poznać.

Rozprawa doktorska lek. med. Hanny Grzbieli pisana pod kierownictwem promotora *prof. dr hab. n. med. Rafała Tarnawskiego* stanowi pracę o dużym walorze klinicznym i poznawczym, będącą cennym przyczynkiem do naszej wiedzy na temat wyników leczenia chorych na oponiaki. Nie bez znaczenia jest również fakt, że z większą dostępnością badań obrazowych, często wykonywanych w przypadku występowania



dolegliwości neurologicznych wzrasta też częstość wykrywania tych nowotworów, często o „niemym” przebiegu.

Dysertacja jest oprawionym wydrukiem komputerowym o bardzo dobrej formie graficznej i ma układ typowy dla tego typu publikacji - składa się z siedmiu głównych rozdziałów, poczynając od wstępu, przez zdefiniowanie celu pracy, opis materiału i stosowanych metod po wyniki, dyskusję i wnioski. Całość uzupełniona jest piśmiennictwem i streszczeniami w języku polskim i angielskim. Na początku opracowania umieszczony został wykaz skrótów co ułatwia - czytelnikowi nie związanemu z tematyką pracy - poruszanie się w tematyce prowadzonych badań.

Znajomość współczesnej problematyki oponiaków OUN jest kluczowa dla realizacji zakresu i celu przeprowadzonych badań. Tym zagadnieniom Autorka poświęca wstęp swojej pracy, w którym szeroko omawia epidemiologię, histologię oraz metody współczesnego obrazowania i leczenia oponiaków.

Autorka rozprawy bardzo dobrze sformułowała cel pracy i zdefiniowała trafnie problemy badawcze stawiając w zasadzie jedną podstawową hipotezę badawczą – jaka jest skuteczność hipofrakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej w przypadku dawki 18 Gy w trzech frakcjach. Czy taka dawka przynosi pożądany efekt terapeutyczny i jest bezpieczna dla pacjenta ?

Praca ma charakter retrospektywny i oparta jest na grupie 172 chorych w wieku w trakcie diagnozy od 21 do 79 lat, leczonych w latach 2011 - 2018 w III Klinice Radioterapii i Chemioterapii NIO w Gliwicach. Pomimo tego charakteru, praca została precyzyjnie zaplanowana ze szczegółowym określeniem kryteriów włączenia, gdzie szczególną uwagę zwrócono na stan neurologiczny chorych, z dużą uwagą dobrano i wykorzystano metody obrazowania, a w przypadku osób operowanych oceniono starannie wg skali Simpsona zakres operacji. Ta wysoka jakość kwalifikacji do leczenia i staranność jego realizacji jest utrzymywana przez cały okres. Mediana czasu obserwacji - 67,5 m-ca wydaje się również odpowiednio długa do prowadzonych analiz szczegółowych. Użyte w pracy instrumentarium statystyczne nie budzi zastrzeżeń i jest odpowiednie dla tego typu opracowań.

W części pracy „Wyniki” Doktorantka przedstawiła analizę przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby, W przypadku tego drugiego parametru przeanalizowała również wpływ płci, wieku, lokalizacji, wcześniejszego leczenia chirurgicznego i jego zakresu, objętości napromienianej (GTV) i typu histologicznego

Oceniono również wg skali EORTC/MRC stan neurologiczny chorych przed i po operacji oraz tolerancję leczenia. Rozdział „Wyniki” kończą analizy jedno- i wieloczynnikowe Coxa, które są poniekąd kwintesencją prowadzonych badań. W sposób precyzyjny dowodzą jakie parametry mają rzeczywiście wartość. Są one podstawą do przedstawienia na końcu pracy dobrze udokumentowanych wniosków.

Dyskusja jest rzeczowa, wnikliwa i właściwie poprowadzona. Własne wyniki są analizowane na tle bogatego, dobrze dobraneo i właściwie cytowanego piśmiennictwa. Co prawda wyniki uzyskiwane przy pomocy różnych metod radioterapii trudno jest porównać choćby dlatego, że przy metodzie GammaKnife ta sama dawka jest definiowana dla izodozy 50%, a przy CyberKnife 70-80%. Niemniej Autorka pracy bardzo starannie podeszła do dotychczasowych badań, czego dowodem jest zacytowanie 253 pozycji piśmiennictwa obejmujących chyba wszystkie istotne badania jakie do tej pory się ukazały.

Dysertację kończy uogólniony wniosek o możliwości deeskalacji dawki promieniowania bez wpływu na pogorszenie skuteczności leczenia i toksyczności, który odpowiada na postawiony cel badawczy.

Bardzo istotnymi wnioskami płynącymi z pracy są wyniki badań, które Autorka nie ujęła we wnioskach, a przedstawiła w części rozdziału „Dyskusja”, w jej podrozdziale dotyczącym omówienia czynników prognostycznych:

1. Występowanie zaburzeń i deficytów neurologicznych przed radioterapią jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zwiększającym ryzyko progresji
2. Operacja oponiaka w wywiadzie prognozuje gorsze rokowanie.



Całość pracy jako recenzent oceniam bardzo pozytywnie. Nie dopatrzyłem się w niej żadnych większych uchybień redakcyjnych i merytorycznych. W moim przekonaniu Doktorantka jest osobą o dobrym przygotowaniu badawczym i klinicznym.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim wymagane w Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym.

Z dużym uznaniem dla umiejętności i wiedzy Doktoranta zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Roman Makarewicz

Kierownik
Katedry Onkologii i Brachyterapii
prof. dr hab. Roman Makarewicz