

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki

Poznań, 09.09.2022 r.

Recenzent pracy doktorskiej

Lekarza Hanny Grzbieli

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

**Możliwość deeskalacji dawki
w leczeniu chorych na oponiaki wewnątrzczaszkowe
z zastosowaniem zrobotyzowanej
radioterapii stereotaktycznej**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

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

Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy

im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

1. Wprowadzenie

Doktorantka w swojej pracy doktorskiej zajęła się bardzo ciekawym tematem zarówno z punktu widzenia naukowego jak i codziennej praktyki klinicznej.

Autorka w swojej pracy dokonała analizy kluczowych aspektów oceny wyników radioterapii jakimi są skuteczność leczenia miejscowego oraz ryzyko wystąpienia objawów ubocznych w kontekście możliwości deeskalacji dawki. Dotychczas ocena skuteczności leczenia onkologicznego w odniesieniu do oponiaków wewnątrzczaszkowych pomiędzy różnymi sposobami napromieniania nie była przeprowadzona w sposób systematyczny. Jednym z badań które daje nam odpowiedź w jaki sposób można optymalizować dawkę w radioterapii prezentuje doktorantka.

Autorce w pracy przyświecał ogólny cel jakim było wskazanie zespołowi leczącemu jak można adekwatnie dobrać metodę leczenia napromienianiem do obrazu klinicznego choroby oraz uwarunkowań związanych z samym chorym. Poszukiwanie możliwości poprawy wyników leczenia jest oczywiście wysoce pożądane i przedstawiona do oceny praca doktorska wpisuje się w ten bardzo potrzebny klinicystom kierunek badań.

Chirurgia oraz radioterapia to podstawowe metody leczenia chorych na oponiaki mózgu. Krytycznym z punktu widzenia wyników leczenia chirurgicznego jest oczywiście radykalne usunięcie guza nowotworowego. Całkowita resekcja w przypadku oponiaków jest leczeniem z wyboru. Usunięcie guza prowadzi do ustąpienia ucisku na mózgowie i/lub nerwy czaszkowe, przywrócenia właściwych stosunków przestrzennych w ośrodkowym układzie nerwowym i normalizacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Natomiast z punktu widzenia radioterapii kluczowym jest precyzyjne podanie dawki terapeutycznej w objętość guza nowotworowego z jednoczesną ochroną promieniowrażliwych zdrowych struktur mózgowia. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych chorób nowotworowych fundamentalną zasadą radioterapii jest uzyskanie jak najlepszego indeksu terapeutycznego, czyli zapewnienie wysokiego odsetka wyleczeń lub kontroli miejscowej przy minimalnym ryzyku powikłań. Praktyczna waga tego zagadnienia jest tym bardziej zrozumiała, gdy stajemy wobec konieczności leczenia guzów w większości łagodnych, za to położonych blisko struktur krytycznych z punktu widzenia prawidłowego funkcjonowania mózgowia. Niezwykle istotną rolę odgrywa tu postęp technologiczny, dzięki któremu dysponujemy obecnie sprzętem i oprogramowaniem umożliwiającym coraz większą dokładność ułożenia pacjenta i coraz precyzyjniejszym zdeponowaniem dawki promieniowania w objętości tarczowej, która zapewnia optymalny indeks terapeutyczny.

1. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest oprawiony maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „Możliwość deeskalacji dawki w leczeniu chorych na oponiaki wewnątrzczaszkowe z zastosowaniem zrobotyzowanej radioterapii stereotaktycznej”. Praca została napisana w strukturze 8 numerowanych rozdziałów ułożonych w sposób typowy dla rozprawy doktorskiej na 115 stronach. Praca doktorska zawiera 15 tabel i 29 rycin. Poziom graficzny zarówno tabel jak i rycin jest na wysokim poziomie i w związku z tym pozwala na przystępne zapoznanie się z ich zawartością jak i przekazywaną treścią.

Układ poszczególnych rozdziałów w pracy jest logiczny i odpowiada klasycznej strukturze pracy doktorskiej.

2. Wstęp pracy

Przedmiot pracy ujęto w obszernym wprowadzeniu, które poświęcone zostało podstawowym danym dotyczącym epidemiologii, symptomatologii, diagnostyce i metodom leczenia z uwzględnieniem przede wszystkim leczenia operacyjnego i radioterapii.

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.

Uwaga: Moim zdaniem może zbyt dużo uwagi poświęcono zagadnieniom dotyczącym czynnikom ryzyka rozwoju oponiaków. Natomiast brakuje mi przedstawienia pogłębionej wiedzy odnoszącej się do wyników leczenia z zastosowaniem radioterapii.

3. Cele pracy

Głównym celem pracy była ocena możliwości deeskalacji dawki pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u chorych na oponiaki wewnątrzczaszkowe, u których zastosowano zrobotyzowaną radioterapię stereotaktyczną CyberKnife. Skuteczność

zastosowanego leczenia napromienianiem przeanalizowano u chorych Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach.

W mojej ocenie wybór celu pracy jest prawidłowy.

W związku z tym, że przeważająca większość oponiaków wewnątrzczaszkowych ma charakter łagodny, a znaczna część jest niema klinicznie, ważne jest nie tylko poszukiwanie skutecznych metod ich usunięcia lub zatrzymania rozwoju, ale także minimalizacja ryzyka wystąpienia powikłań, tak by leczenie nie przyniosło gorszych objawów aniżeli sama choroba. W związku z tym to właśnie ten aspekt leczenia był poddany analizie naukowej w pracy doktorskiej.

Dlatego też pożądane byłoby stosowanie w radioterapii oponiaków niższej dawki terapeutycznej, która wiązałaby się z mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań, oczywiście deeskalacja dawki byłaby uzasadniona tylko wówczas, jeżeli nie wpłynęłaby negatywnie na wyniki leczenia.

4. Materiał i metody badań

Przedmiotem analizy przeprowadzonej przez doktorantkę była grupa 172 chorych (w tym 42 mężczyzn i 130 kobiet) leczonych w III Klinice Radioterapii i Chemioterapii Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach. U wszystkich chorych w okresie od stycznia 2011 r. do lipca 2018 r. przeprowadzono zrobotyzowaną radioterapię stereotaktyczną CyberKnife z powodu oponiaków wewnątrzczaszkowych. W badanej grupie wszystkim chorym zaaplikowano dawkę całkowitą 18 Gy w 3 frakcjach. W chwili diagnozy wiek pacjentów zawierał się w przedziale od 21 do 79 lat (mediana 59 lat), przy czym 60% pacjentów było w szóstej lub siódmej dekadzie życia: wśród kobiet 57%, a mężczyzn - 69%. Kwalifikacja do radioterapii stereotaktycznej techniką CyberKnife w schemacie dawkowania opisywanym w niniejszej pracy odbywała się według poniższych kryteriów:

- guz o wyraźnych granicach;
- największy wymiar guza nie przekracza 50 mm;
- brak wyraźniej strefy obrzęku wokół guza;
- brak cech naciekania tkanki mózgowej.

Uwagi:

Panel badawczy, w tym zaproponowane metody statystyczne są dobrane dobrze i pozwalają w pełni zrealizować cele jakie założono w pracy.

5. Wyniki badań

Okres obserwacji dla leczonych chorych wynosił od 18 do 124 miesięcy (mediana 67,5). Kontrolę miejscową uzyskano u 90,7% pacjentów, a u 16 pacjentów (9,3%) stwierdzono progresję oponiaka. Czas do progresji wynosił od 12 do 62 miesięcy (mediana 27,5). Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 5 lat wynosił 99,3%, natomiast odsetek 5-letniego przeżycia wolnego od progresji guza wynosił 90,3%. Radioterapia była dobrze tolerowana: ostre odczyny $\frac{1}{2}$ stopnia w skali EORTC/RTOG wystąpiły u 10,5% pacjentów. U 37,5% chorych stwierdzono poprawę stanu neurologicznego. Przeprowadzając analizę jednoczynnikową, stwierdzono statystycznie znamienne negatywne wpływy przebytej operacji oponiaka oraz rozpoznania guza atypowego na PFS. W analizie wieloczynnikowej zaburzenia neurologiczne przed radioterapią zwiększały 5,5 krotnie ryzyko progresji.

Porównywanie wyników leczenia oponiaków z danymi literaturowymi stwarza pewne trudności, gdyż nie zostały jednoznacznie określone kryteria, jakimi należy się w tym celu posługiwać. Znaczna część autorów w ogóle pomija tę kwestię i opisując efekt leczenia nie precyzuje, jakimi wyznacznikami kierowali się w swojej ocenie. Część autorów stosuje zmodyfikowane kryteria Macdonalda lub posługuje się właściwą dla guzów litych skalą RECIST. Wreszcie, niektórzy stosują analizę wolumetryczną, porównując objętość guza w kolejnych badaniach diagnostycznych.

W przeprowadzonej analizie, aby stwierdzić progresję lub regresję posługiwano się prostą analizą wymiarów oponiaka. Biorąc pod uwagę efekt masy, ucisk wywierany na struktury ośrodkowego układu nerwowego, już wzrost wymiarów o 10% może oznaczać konieczność podjęcia kolejnej terapii.

Kolejny problem w ocenie porównawczej różnych schematów radioterapii wynika z tego, iż w niektórych doniesieniach spotykamy się z szerokim wachlarzem dawek radioterapii stosowanych w badanej populacji (np. 4-30 Gy), jednak skuteczność oraz dane dotyczące bezpieczeństwa terapii podawane są zazwyczaj dla całej grupy pacjentów, niezależnie od zastosowanej dawki. Dodatkowo w porównaniu z doniesieniami o efektach radiochirurgii i konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii, liczba publikacji na temat skuteczności hipofrakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej jest niewielka.

6. Wnioski

Doktorantka na podstawie dokonanej analizy własnych wyników leczenia wysunęła następujące wnioski:

1. Zrobotyzowana radioterapia stereotaktyczna CyberKnife z podaniem dawki 18 Gy w 3 frakcjach cechuje się podobną skutecznością co schematy radioterapii stereotaktycznej o wyższej biologicznej dawce skutecznej. To pozwala na przyjęcie możliwości deeskalacji dawki w leczeniu oponiaków wewnątrzczaszkowych.
2. Leczenie to było dobrze tolerowane. Obserwowano niskie ryzyko wystąpienia wczesnych i późnych odczynów popromiennych.
3. Dzięki zastosowaniu niższej dawki radioterapii możliwe było w przypadku progresji oponiaka zastosowanie powtórnej radioterapii z wykorzystaniem tego samego schematu frakcjonowania, co doprowadziło do uzyskania kontroli miejscowej u 91,7% chorych poddanych powtórному napromienianiu. Po powtórным leczeniu w całej populacji kontrolę miejscową uzyskano u 98,8% chorych.

Przedstawione wyniki analizy własnej leczenia oponiaków są istotnym wkładem w pracę nad poszukiwaniem takiej dawki oraz schematu frakcjonowania, który zapewniłby optymalny zysk terapeutyczny, czyli wysoki odsetek kontroli miejscowych przy minimalnym ryzyku powikłań.

7. Dyskusja

Doktorantka w obszernej dyskusji porównała oraz odniosła wyniki własnej analizy do szerokiego piśmiennictwa przedmiotu. Poziom dyskusji wskazuje na dobrą znajomość tematyki pracy przez doktorantkę.

8. Piśmiennictwo

W zbiorze 256 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa zagranicznego. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

9. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarza Hanny Grzbieli. pt. „Możliwość deeskalacji dawki w leczeniu chorych na oponiaki wewnątrzczaszkowe z zastosowaniem zrobotyzowanej radioterapii stereotaktycznej” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym traktującym o leczeniu chorych na oponiaki wewnątrzczaszkowe z zastosowaniem zrobotyzowanej radioterapii stereotaktycznej.

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 doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Prof. UM, dr hab. n.med. Piotr Milecki
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista medycyny paliatywnej
tel. 607-638-442

09.09.2022 ✓