

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
Recenzent pracy doktorskiej
Lekarz medycyny Łukasz Kuncman

Poznań, 08.10.2018 r.

RECENZJA
rozprawy doktorskiej lek. med. Łukasza Kuncmana

*pt. „Wykorzystanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego
w celu ograniczenia toksyczności hematologicznej chemio-
radioterapii nowotworów obszaru miednicy”,*

Promotorem której jest prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth.

1. Wprowadzenie

Opracowania recenzji rozprawy doktorskiej lek. med. Łukasza Kuncmana podjąłem się z przyjemnością ze względu na to, że Pan doktor należy do grona młodych pracowników naukowych, który podjął się zbadania bardzo ważnego zagadnienia, a mianowicie przeprowadzenia analizy toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii raka odbytnicy.

Tematyka powyższa ma bardzo duże znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej. Należy w tym miejscu podkreślić, że przeprowadzenie takiej analizy jest obarczone dużą ilością pracy, a co ważniejsze poprzedzone koniecznością zbudowania właściwego modelu badawczego dla tak zaproponowanego celu badawczego. Współczesna onkologia stoi obecnie przed ogromnym wyzwaniem jakim jest ograniczenie objawów ubocznych leczenia onkologicznego. Z jednej strony upatrujemy w tym zakresie poprawy jakości życia

naszych chorych, ale z drugiej strony ograniczenie wczesnej oraz późnej toksyczności leczenia niejednokrotnie przekładają się na poprawę przeżyć leczonych chorych. Z tego też względu pełne wykorzystanie dostępnych narzędzi diagnostycznych jakie posiada klinicysta jest niezwykle istotnym dla uzyskania jak najlepszych wyników leczenia. Autor pracy doktorskiej w swojej pracy badawczej postanowił dokonać oceny możliwości wykorzystania dostępnych rutynowo narzędzi w codziennej pracy stosowanych w diagnostyce i planowaniu radioterapii. Narzędziami takimi są tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny, które można użyć w celu ograniczenia toksyczności hematologicznej towarzyszącej radioterapii raka odbytnicy.

Na podkreślenie zasługuje to, że wyniki pracy mogą stać się wskazówkami dla leczenia setek, czy nawet tysięcy chorych z nowotworem odbytnicy. Należy podkreślić, że rak odbytnicy jest tym nowotworem, który w stadium miejscowo zaawansowanego procesu chorobowego stanowi szczególne wyzwanie dla zespołu terapeutycznego w skład którego wchodzi chirurg, onkolog radioterapeuta oraz onkolog kliniczny. Rozwój konformalnych technik radioterapii umożliwił wzrost efektywności leczenia tej grupy chorych, a jednocześnie dał możliwość ograniczenia objawów ubocznych takiego leczenia. Niemniej nadal istnieją duże rezerwy w tym względzie, a podjęta przez doktoranta tematyka jest wysoce uzasadniona i znakomicie wpisuje się we współczesne nurty badawcze dotyczące wykorzystania nowoczesnych metod obrazowania mających na celu ograniczenie toksyczności leczenia onkologicznego. Powyższe zagadnienie badawcze jest nowatorskie i oryginalne w wymiarze międzynarodowym. Należy podkreślić także wysoką wartość naukową i dużą przydatność kliniczną otrzymanych wyników.

W pracy autor dokonał oceny wpływu parametrów dozymetrycznych obszarów aktywnego i całego szpiku kostnego (BMtot) i danych klinicznych na ostrą toksyczność hematologiczną w trakcie chemio-radioterapii raka odbytnicy. Toksyczność hematologiczna została oceniana w oparciu o nadiry parametrów krwi obwodowej odniesione w stosunku do wartości początkowych (ALCnadir%, RBCnadir%, ANCNadir%, PLTnadir%).

Recenzowana praca jest pierwszą dokonującą porównania metody wyznaczania aktywnego szpiku kostnego na podstawie badania rezonansu magnetycznego z metodą wyznaczania obszaru szpiku kostnego na podstawie tomografii komputerowej. Praca realizowana była w formie nierandomizowanego prospektywnego badania klinicznego.

1. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „Wykorzystanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w celu ograniczenia toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii nowotworów obszaru miednicy”.

Praca pod względem struktury ma typowe składowe dla opracowań oryginalnych. Tekst dysertacji składa się z 99 stron, z których 21 stron zawiera Wstęp, 1 stronę Cele pracy, 11 stron Materiał i metoda, 14 stron Wyniki, 18 stron Dyskusja, 2 strony Wnioski, Bibliografia zawiera 139 pozycji piśmiennictwa, a ponadto autor załączył Wykaz skrótów, Wykaz rycin i tabel, Streszczenie w języku polskim i angielskim.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej:

2. Wstęp pracy i cele pracy

Przedmiot pracy ujęto we wprowadzeniu, który poświęcony został podstawowym danym dotyczącym epidemiologii i współczesnej diagnostyki raka odbytnicy. W dalszej kolejności autor omówił obecnie obowiązujące standardy leczenia raka odbytnicy ze szczególnym naciskiem na podkreślenie znaczenia chemioradioterapii oraz stosowanych technik radioterapii.

W mojej ocenie wszystkie niezbędne dane zostały przedstawione w sposób logiczny i konsekwentnie wprowadzają we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały przedstawione punkty dotyczące problemu współczesnego leczenia kojarzącego chemioterapię i radioterapię raka odbytnicy. W oczywisty sposób jest to najbardziej rozwinięta część pracy doktorskiej.

W podsumowaniu, wstęp zawiera przejrzyste i czytelne informacje. Ponadto należy stwierdzić, że wstęp ze swoimi podrozdziałami konsekwentnie wprowadza i poszerza zakres wiedzy niezbędnej do zrozumienia całej dysertacji doktorskiej.

Uwagi recenzenta do punktu 3

- a) Uważam, że koncepcja pracy została napisana właściwie.
- b) Cele pracy są czytelne i pokazują, jaki będzie kierunek poszukiwań autora.

4. Materiał i metody badań

Zadanie badawcze realizowano w formie jednośrodkowego, prospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego obejmującego chorych zakwalifikowanych do neoadjuwantowej chemio-radioterapii z powodu raka odbytnicy. Miejscem realizacji badania był Zakład Radioterapii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Zakład Teleradioterapii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi. Badanie było realizowane zgodnie ze standardami deklaracji Helsińskiej, za zgodą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Pacjenci zostali zakwalifikowani do neoadjuwantowej chemio-radioterapii na podstawie decyzji konsylium wielospecjalistycznego składającego się ze specjalistów w dziedzinach radioterapii onkologicznej, chirurgii onkologicznej i onkologii klinicznej. W Zakładzie Teleradioterapii (ZTRT) w Łodzi, zgodnie z wytycznymi NCCN, do neoadjuwantowej CRT byli zakwalifikowani chorzy w II i III stopniu zaawansowania nowotworu (z cechą T3 albo N+). Decyzja o wyborze chemio-radioterapii (CRT) lub krótkiego kursu radioterapii (SCRT) w rakach pierwotnie operacyjnych zależała od decyzji konsylium.

W sposób rzetelny doktorant przyjął zarówno kryteria włączenia jak i dyskwalifikacji do analizy badawczej. Wybranie czynników mogących wpływać na wyniki leczenia pozwoliły autorowi na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Zwraca uwagę dobre przygotowanie charakterystyki wspomnianych czynników, co niewątpliwie ułatwia dokonanie szybkiej analizy porównawczej oraz wzbogaca samą pracę. Zastosowane metody statystyczne są poprawne i tym samym istotnie podnoszą jakość pracy i obiektywizują uzyskane wyniki.

Uwagi recenzenta do punktu 4

- a. Panel badawczy, w tym zaproponowane metody statystyczne są dobrane bardzo dobrze i pozwalają w pełni zrealizować cele jakie założono w pracy.
- b. Pytanie: czy odległość między skanami w tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego przyjęta w pracy 5 mm mogła wpłynąć na obliczoną objętość zwłaszcza aktywnego szpiku w porównaniu do sytuacji kiedy np. Ta różnica między

skanami wyniosłaby 2 mm ? Jeżeli tak to czy mogłoby to wpłynąć na wyniki uzyskane przez doktoranta ?

- c. Doktorant zastosował konwencjonalny sposób frakcjonowania w połączeniu z chemioterapią a w związku z tym mam pytanie jak mogłoby wpłynąć na aktywność szpiku kostnego napromienianie bez chemioterapii kiedy zastosowano by sposób napromieniania do dawki całkowitej 25 Gy w 5 frakcjach ?

5. Wyniki badań

Wyniki badań zostały przedstawione przez doktoranta w formie opisowej, tabelarycznej i rycin. Analiza tego kluczowego dla dysertacji doktorskiej rozdziału została zaprezentowana w sposób syntetyczny, przemyślany i konsekwentny podaje charakterystykę badanych grup, w której dokonano oceny porównawczej obu metod oceny szpiku kostnego w trakcie leczenia napromienianiem raka odbytnicy

Uwagi recenzenta do punktu 5

- a. Przede wszystkim zamierzam pochwalić doktoranta za dużą estetykę zarówno wyrażanych myśli jak i tekstu (w sensie wydruku), przemyślaną formę graficzną oraz pewną konsekwencję w prezentowaniu wyników. Pozwala to na uszeregowanie uzyskanych informacji. To wszystko zachęca do czytania pracy i przemyśleń.

6. Dyskusja

Doktorant przedstawił dyskusję, w której zawarł poprawnie przygotowany przegląd aktualnego piśmiennictwa. Dowodzi to o jego gruntownej wiedzy w zakresie prowadzonego badania własnego. Autor dokonał oceny przydatności klinicznej konturowania aktywnego szpiku kostnego za pomocą różnych metod, wskazując ograniczenia i możliwe kierunki rozwoju metody. Doktorant podkreśla również w swojej pracy trudności w wyznaczeniu obiektywnych punktów odcięcia dla precyzyjnego wyznaczenia szpiku kostnego aktywnego i nieaktywnego.

Ocena wyników leczenia onkologicznego jest jednym z fundamentalnych zadań przed jakimi stoi każdy ośrodek onkologiczny. Z analizy takiej wynikają wnioski co dalszego postępowania mające na celu uzyskanie poprawy wyników zarówno ocenianych przez kryterium poprawy czasu przeżycia, ale co jest obecnie bardzo istotnym poprawy jakości życia i zmniejszenia narażenia na powikłania po leczeniu.

Zakres piśmiennictwa przedstawiony w dysertacji stanowi dowód na to, że doktorant wykazał się ogromną znajomością tematu w obrębie, którego poruszał się w trakcie przygotowania tematyki pracy, 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 wykazał potencjalną przydatność kliniczną konturowania aktywnego szpiku kostnego w stosunku do konturowania całego szpiku kostnego, jednak jego zdaniem, zysk z tej metody jest niewielki z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej. Parametry dawka-objętość, zarówno obszarów BM_{tot} jak i BM_{act} pozwalają na predykcję poziomu nadirów limfocytów i płytek krwi we krwi obwodowej (ALC_{nadir}% i PLT_{nadir}%). Płeć żeńska jest czynnikiem ryzyka wystąpienia niskiego nadiru limfocytów we krwi obwodowej. Początkowa liczba limfocytów jest predyktorem wystąpienia limfopenii 3 stopnia wg. CTCAE. Techniki dynamiczne pozwalają na ograniczenie parametrów dawka-objętość w zakresie średnich i wysokich dawek, co nie przełożyło się na ograniczenie toksyczności hematologicznej w niniejszym badaniu. Doktorant stwierdza również, że stężenie Flt-3L podwyższa się w czasie chemio-radioterapii i pozostaje na podwyższonym poziomie w do końca leczenia.

Doktorant formułując wnioski w pełni odpowiedział na określone założenia i cele pracy. Należy podkreślić bardzo dużą wiarygodność wyników i co zatem idzie wniosków na podstawie przedstawionej analizie materiału badawczego. W związku z tym praca ma dużą wartość poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze zawiera wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Powyższa praca doktorska jest to o tyle istotna, że jest to

dotychczas jedyne polskie opracowanie naukowe tego niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego, a unikatowe międzynarodowe.

8. Piśmiennictwo

W zbiorze 139 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa zagranicznego. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy. Na podkreślenie zasługuje fakt, że przeważająca liczba cytowanych publikacji pochodzi z ostatnich kilku lat.

9. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lek. med. Łukasza Kuncmana pt. „Wykorzystanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w celu ograniczenia toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii nowotworów obszaru miednicy.” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym weryfikującym zastosowanie dwóch podejść oceny napromieniania szpiku kostnego w obrębie miednicy mniejszej w trakcie chemio-radioterapii raka odbytnicy.

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

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Łukasza Kuncmana zatytułowana. „Wykorzystanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w celu ograniczenia toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii nowotworów obszaru miednicy.” spełnia wymogi określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

W związku z powyższym z pełnym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Łukasza Kuncmana do dalszych części przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze unikalny i nowatorski charakter pracy, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

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

08.10.2018 v.

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista radioterapii onkologicznej
tel. 61-830-142

