

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Łukasza Kuncmana pt.: „Wykorzystanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w celu ograniczenia toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii nowotworów obszaru miednicy”,

wykonanej pod kierunkiem:
prof. dr hab. n. med. Jacka Fijutha.

Toksyczność hematologiczna chemio-radioterapii nowotworów miednicy mniejszej jest istotnym zagadnieniem klinicznym, które nabiera na znaczeniu w świetle rozwoju wiedzy o immunologii i immunoterapii nowotworów. Blisko połowa aktywnego szpiku kostnego u dorosłych zlokalizowana jest w obszarze miednicy. Odpowiednia ochrona szpiku kostnego jako narządu krytycznego w czasie realizacji radioterapii może być możliwa przy zastosowaniu nowoczesnych, konformalnych technik napromieniania. Ograniczenie powikłań chemio-radioterapii pozwala na zwiększenie indeksu terapeutycznego leczenia. Jest to istotne z powodu ewolucji wskazań do przedoperacyjnej chemio-radioterapii/radioterapii raka odbytnicy.

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego jest zalecane u wszystkich chorych kwalifikowanych do neoadjuwantowej chemio-radioterapii raka odbytnicy. Dodatkowe wykorzystanie tego badania do zobrazowania i ochrony aktywnego szpiku kostnego jest podejściem szczególnie zachęcającym ze względu na łatwość aplikacji klinicznej. Temat wykorzystania badania rezonansu magnetycznego do ograniczenia toksyczności chemio-radioterapii był podejmowany w pojedynczej pracy i wymaga rozwinięcia. Podjęta przez doktoranta tematyka jest wysoce uzasadniona i znakomicie wpisuje się we współczesne nurty badawcze dotyczące wykorzystania nowoczesnych metod obrazowania w celu ograniczenia toksyczności leczenia onkologicznego. Powyższa tematyka jest nowatorska i oryginalna w wymiarze międzynarodowym. Ma wysoką wartość naukową i potencjalnie, dużą przydatność kliniczną.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska lek. Łukasza Kuncmana pt. „Wykorzystanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w celu ograniczenia toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii nowotworów obszaru miednicy.” podejmuje zagadnienie oceny konturowania jako narządu krytycznego obszaru aktywnego szpiku kostnego (BMact) na podstawie sekwencji T1 zależnej obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. W pracy została dokonana ocena 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 była 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 badania prospektywnego.

Praca pod względem struktury ma typowe składowe dla opracowań oryginalnych. Tekst dysertacji składa się z 99 stron, zawiera 21. stronicowy *Wstęp*, *Cele pracy*, 11. stronicowe *Materiał i metoda*, 14. stronicowe *Wyniki*, 18. stronicową *Dyskusję*, *Wnioski*, *Bibliografię* zawierającą 139 pozycji piśmiennictwa, *Wykaz skrótów*, *Wykaz rycin i tabel*, *Streszczenie w języku polskim i angielskim*.

Doktorant we *Wstępie* wprowadza w tematykę dysertacji doktorskiej, w sposób logiczny uzasadniając celowość podjętego zadania badawczego i doboru grupy badanej. Doktorant przedstawia w sposób zwięzły epidemiologię raka odbytnicy, porównując trendy zachorowań i zgonów w Polsce i na świecie. We *Wstępie* podsumowane zostały aktualne strategie leczenia raka odbytnicy, ze szczególnym uwzględnieniem roli i techniki realizacji chemio-radioterapii/radioterapii. Podkreślona została ewolucja wskazań do tego leczenia. Szczegółowe porównanie najnowszych wytyczne polskich i międzynarodowych wskazuje na szeroką wiedzę lek. Łukasza Kuncmana w zakresie onkologii i radioterapii. Autor podsumował toksyczność chemio-radioterapii/radioterapii opierając się o kluczowe badania prospektywne dotyczące tematu. Dalsza część wstępu poświęcona została badaniom obrazowym wykorzystywanym w diagnostyce i planowaniu radioterapii raka odbytnicy. Porównano czułość, swoistość i przydatność kliniczną badania tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, transrektalnej ultrasonografii i pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej w określeniu cech T, N, M (z TNM wg. UICC). Doktorant, opierając się o wytyczne międzynarodowe, zwrócił uwagę na niezaprzeczalną rolę obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w określeniu zaawansowania miejscowego raka odbytnicy. Ostatnią część *Wstępu* doktorant poświęcił zagadnieniu toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii raka odbytnicy i sposobom jej ograniczenia. Omówił prognostyczną rolę liczby składników krwi obwodowej pacjentów z rakiem jelita grubego, podkreślając istotność ograniczenia toksyczności hematologicznej w tym kontekście. Podsumował również rolę Flt-3L w monitorowaniu narażenia szpiku kostnego na promieniowanie jonizujące oraz opisał możliwy wpływ technik dynamicznych napromieniania na toksyczność hematologiczną. Lektura tej części rozprawy

wskazuje jednoznacznie, że doktorant posiada dogłębną i aktualną wiedzę na temat strategii, realizacji i toksyczności leczenia oraz diagnostyki obrazowej raka odbytnicy. Interesujący i zwarty tekst *Wstępu* jest wprowadzeniem do celów rozprawy.

W kolejnym rozdziale Doktorant sformułował cel pracy, którym była ocena przydatności klinicznej konturowania obszaru aktywnego szpiku kostnego (na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego) oraz obszaru całego szpiku kostnego poprzez analizę wpływu parametrów dawka-objętość obszarów B_{Mact} i B_{Mtot} na toksyczność hematologiczną. Celami drugorzędnymi były ocena związku czynników klinicznych, techniki napromieniania i stężenia Flt-3L z parametrami dozymetrycznymi i toksycznością hematologiczną. Sformułowane cele są poprawne pod względem formalnym oraz merytorycznym i odpowiadają tytułowi pracy.

Material i metoda są omówione przez Doktoranta w sposób szczegółowy i prawidłowy merytorycznie. Badanie realizowane było w formie prospektywnego badania obserwacyjnego i objęło grupę 35 pacjentów. Szacowanie wielkości grupy zostało uzasadnione testami statystycznymi. Liczebność grupy jest podobna do innych badań dotyczących konturowania aktywnego szpiku kostnego. Autor przedstawił kryteria włączenia i wyłączenia do badania, które pozwoliły mu wyłonić jednorodną grupę badawczą. Doktorant wyczerpująco opisał kwalifikację do badania, sposób wykonania badań obrazowych i realizację chemio-radioterapii, sposób pobrania krwi i oznaczenia Flt-3L. Omówił przyjęte w Zakładzie Teleradioterapii protokoły leczenia, które odpowiadają aktualnemu standardowi postępowania. W dalszej części rozdziału opisano metodę wyznaczania objętości aktywnego szpiku kostnego na podstawie sekwencji T1-zależnej obrazowania metodą rezonansu magnetycznego oraz całego szpiku kostnego na podstawie tomografii komputerowej. Obszar konturowanego szpiku kostnego zawężono do obszaru kości miednicy. Różnica w zawartości wody, tłuszczu i białka, która oceniana jest na podstawie sekwencji T1-zależnej rezonansu magnetycznego pozwala na podział szpiku kostnego na część aktywną i nieaktywną. W końcowej części rozdziału przedstawiono metody statystyczne stosowane w badaniu. Rozdział *Material i metoda* wskazują na rzetelność badawczą Doktoranta, oraz pracowitość realizowanego zadania badawczego.

Wyniki swoich badań Doktorant przedstawił w sposób uporządkowany w 7 podrozdziałach. W początkowej części scharakteryzował grupę badaną. Następnie przedstawił wyniki dotyczące wpływu danych klinicznych na toksyczność hematologiczną i wskaźniki dozymetryczne. Spośród analizowanych danych na szczególną uwagę zasługują wyniki dotyczące wpływu płci na toksyczność hematologiczną. W grupie kobiet stwierdzono wyższe

wartości V5BMtot, V30BMtot, V35BMtot, wykazano także tendencję do wyższych wartości V10BMtot i V40BMtot oraz niższe początkowe wartości parametrów krwi obwodowej (poza ANC0). Skutkiem powyższego może być obserwowany niższy ALCnadir% w grupie kobiet. Dodatkowo, Doktorat zaobserwował, że zastosowanie dynamicznych technik napromieniania wpływało na mniejsze wartości V20BMact, V25BMact, V30BMact, V40BMact, V45BMact, V35BMact ($p=0,051$). Nie przełożyło się to jednak na ograniczenie toksyczności hematologicznej leczenia. W dalszej części Wyników przedstawiono istotne statystycznie modele regresji liniowych jednoczynnikowych objaśniające ALCnadir% i PLTnadir% za pomocą parametrów dozymetrycznych (V5-V20BMtot i V5-V30BMact dla ALCnadir%, V5-V10BMtot i V5-V20BMact dla PLTnadir%). W modelu regresji wieloczynnikowej objaśniającej ALCnadir% z selekcją krokową metodą eliminacji wstecznej, w ostatnim kroku selekcji istotna dla modelu pozostała płeć i wartość parametru V5BMact. W modelu regresji wieloczynnikowej objaśniającej PLTnadir% w ostatnim kroku selekcji istotna dla modelu pozostała wartość parametru V15BMact. Kolejną częścią wniosków jest analiza krzywych ROC, która doprowadziła do istotnych klinicznie wyników. Wykazano, że początkowa liczba limfocytów większa lub równa 1,81 tys/ml pozwala na predykcję toksyczności stopnia 3 w zakresie limfocytów z 73% czułością i 77% swoistością. W końcowej części *Wyników*, Doktorant poddaje analizie wpływ czynników klinicznych i dozymetrycznych na stężenie Flt-3L, którego wzrost wykazano w trakcie chemio-radioterapii. Analiza danych przedstawiona w Wynikach jest skrupulatna, prawidłowa merytorycznie i przejrzysta w formie, opatrzona starannie wykonanymi tabelami i rycinami.

W liczącej 18 stron *Dyskusji* Doktorant dokonał krytycznej oceny uzyskanych wyników w odniesieniu do aktualnych i reprezentatywnych danych literaturowych. W początkowej części *Dyskusji*, uzasadniono sposób doboru grupy badanej. Dobrano ją tak aby uzyskać obiektywne wyniki i umożliwić ewentualną łatwą aplikację kliniczną. Doktorant w kolejnej części *Dyskusji* odnosi uzyskane wyniki, dotyczące wpływu danych klinicznych na toksyczność hematologiczną, do istniejącej literatury. W tej części *Dyskusji* Doktorant dokonał analizy, przytaczając liczne piśmiennictwo, możliwego wpływu płci na toksyczność hematologiczną oraz istotności parametrów początkowych krwi obwodowej w predykcji toksyczności hematologicznej. W dalszej części porównał dane z badań przedklinicznych i pojedynczych klinicznych dotyczące stężenia Flt-3L z uzyskanymi w niniejszej pracy wynikami. Doktorat trafnie stwierdza, że „wykazany wzrost stężenia Flt-3L od 2. tygodnia leczenia, w obliczu braku wykazanej korelacji między stężeniem Flt-3Lmax%, a parametrami

dawka-objętość i nadirów% składników krwi obwodowej, może mieć ograniczone znaczenie kliniczne we frakcjonowanej RT/CRT.”

Recenzowana praca jest jedną z pierwszych oceniających wpływ RT na stężenie Flt-3L i pierwszą, która dokonuje tego w sposób tak kompleksowy.

W kolejnej części *Dyskusji* doktorant dokonał krytycznego porównania wyników własnych do cytowanego piśmiennictwa dotyczącego wpływu technik dynamicznych na toksyczność hematologiczną. W kolejnej części *Dyskusji* odniesiono uzyskane wyniki dotyczące wpływu parametrów dozymetrycznych BMact i BMtot do innych badań. Doktorant stwierdził, opierając się na własnych badaniach i cytowanym piśmiennictwie, że parametry BMact i BMtot pozwalają na predykcję toksyczności hematologicznej. W materiale własnym większy zakres parametrów dawka-objętość BMact niż BMtot pozwalał na predykcję nadirów% parametrów krwi obwodowej. W analizie wieloczynnikowej w ostatnich krokach selekcji pozostały parametry dozymetryczne BMact. Doktorant ocenił odmienne strategie konturowania obszaru aktywnego szpiku kostnego w oparciu o badania rezonansu magnetycznego i pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej. W końcowej części *Dyskusji* Autor, przytaczając liczne piśmiennictwo, dokonał oceny przydatności klinicznej konturowania aktywnego szpiku kostnego za pomocą różnych metod, wskazując ograniczenia i możliwe kierunki rozwoju metody. Podkreśla trudność w wyznaczeniu obiektywnych punktów odcięcia dla wyznaczenia szpiku kostnego aktywnego i nieaktywnego.

W podsumowaniu swoich badań, Doktorant sformułował pięć wniosków, które wynikają z przeprowadzonej analizy wykonanych badań i odpowiadają założonym celom rozprawy. Doktorant wykazał potencjalną przydatność kliniczną konturowania aktywnego szpiku kostnego w stosunku do konturowania całego szpiku kostnego, jednak przyznaje, że zysk z tej metody jest niewielki. Parametry dawka-objętość, zarówno obszarów BMtot jak i BMact pozwalają na predykcję poziomu nadirów limfocytów i płytek krwi we krwi obwodowej (ALCnadir% i PLTnadir%). 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.


W dysertacji Doktorant wykorzystał różnorodne źródła bibliograficzne. Należy podkreślić właściwy dobór piśmiennictwa oraz jego umiejętne interpretowanie i przytaczanie.

Piśmiennictwo liczy 139 pozycji z czego 84 pochodzi z ostatnich 5 lat. Przeważająca część starszego piśmiennictwo była cytowana we *Wstępie*, prace dotyczące tematu konturowania aktywnego szpiku kostnego pochodzą z ostatnich kilku lat.

Podsumowując praca jest spójnym, samodzielny rozwiązaniem problemu badawczego. Autor wykazał się szeroką wiedzą teoretyczną dotyczącą onkologii, radioterapii oraz badań obrazowych. Wnioski, które zostały wyciągnięte na podstawie prawidłowo pod względem metodologicznym wykonanych badań, stanowią niezwykle istotny głos w dyskusji na temat wykorzystania obrazowania rezonansu magnetycznego w celu ograniczenia toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii raka odbytnicy. Wartym podkreślenia jest fakt, że niniejsza praca jest pierwszą, w której porównany został wpływ parametrów dozymetrycznych jednocześnie obszaru aktywnego szpiku kostnego i całego szpiku kostnego na toksyczość hematologiczną chemio-radioterapii nowotworów obszaru miednicy.

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.


Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Katedra Onkologii
KLINIKA RADIOTERAPII
kierownik
dr hab. n. med. Adam Maciejczyk