

Łódź, 16 lipca 2019 r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Marcina Miszczyka pt. „Porównawcza ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej zaawansowania nowotworu według skali wolumetrycznej i TNM w radioterapii 3D-IMRT w raku gardła środkowego lub jamy ustnej”.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. med. Marcina Miszczyka jest ocena wartości prognostycznej i predykcyjnej wolumetrycznego zaawansowania guza pierwotnego (V_{GTV}) i regionalnych węzłów chłonnych (V_{NT}) w porównaniu z kategoryzacją rangową TNM w radioterapii raka jamy ustnej i ustnej części gardła. Nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi są względnie częste, mają zróżnicowany przebieg i rokowanie a ich rozwój kliniczny i leczenie łączy się ze znacznym okaleczeniem i zaburzeniem artykulacji oraz życiowo ważnych funkcji pokarmowych i oddechowych. Od dziesięcioleci prowadzone są badania radiobiologiczne i kliniczne nad poprawą współczynnika terapeutycznego w radioterapii, w tym nad optymalizacją sposobu frakcjonowania napromieniania. Do uznanych lub potencjalnych, klinicznych czynników prognostycznych frakcjonowanej radioterapii zalicza się przede wszystkim zły stan ogólny, obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, obniżone stężenie hemoglobiny, nadekspresję genu p53 LOH, zwiększony indeks mitotyczny, nadekspresję genu Ki-67 czy nm23 oraz potwierdzoną, w ostatnim czasie, infekcję wirusem HPV. Z kolei z radiobiologicznego punktu widzenia czynnikami istotnymi dla szansy wyjałowienia nowotworu są: wyjściowa liczba komórek nowotworowych, stopień hipoksji, gęstość sieci naczyniowej, tempo przyspieszonej repopulacji, wyjściowa frakcja wzrostowa (GF), indywidualna promieniowrażliwość komórek nowotworu, ploidia komórkowa, intensywność reoksygenacji, wysokość dawki całkowitej (TD) i jej intensywność (DI) wynikająca ze sposobu jej frakcjonowania w czasie (OTT) oraz nadekspresja szeregu rozpoznanych czynników molekularnych. Choć czynniki te niewątpliwie wpływają na zysk terapeutyczny, jednak u indywidualnych chorych nie zdefiniowano ich ilościowego wpływu na modyfikację całkowitej dawki promieniowania, dawki frakcyjnej i całkowitego czasu napromieniania. Pomimo określenia potencjalnych czynników prognostycznych i predykcyjnych, oraz postępu w zakresie technik obrazowania i możliwości precyzyjnego określenia objętości guza nowotworowego, nadal jednym z głównych klinicznych kryteriów decydujących o wyborze dawki całkowitej i sposobu jej frakcjonowania pozostaje

kategoryzacja zaawansowania według klasyfikacji TNM (UICC) lub AJCC. Tymczasem reguły radiobiologiczne zdecydowanie bardziej przemawiają na korzyść wolumetrycznej kategoryzacji zaawansowania jako czynnika predykcyjnego i prognostycznego niż rangowej kategoryzacji TNM. Wyniki badań klinicznych, być może ze względu na heterogenność ocenianego materiału, pozostają w tej kwestii rozbieżne i nadal kategoryzacja rangowa TNM pełni uniwersalną rolę w codziennej praktyce w radioterapii. Rozprawa doktorska lek. med. Marcina Miszczyka wpisuje się w nurt aktualnie prowadzonych badań nad powyższym zagadnieniem. Jest projektem oryginalnym, innowacyjnym oraz istotnym naukowo i klinicznie.

Przedstawiona do oceny praca lek. med. Marcina Miszczyka ma typową konstrukcję, liczy 67 stron, zawiera 12 tabel, 16 rycin, 3 załączniki, 105 pozycji piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz wykaz zastosowanych skrótów.

We Wstępie Doktorant przedstawia szeroką panoramę zagadnień związanych ze skutecznością radioterapii w zależności od kategorii zaawansowania guza według systemu TNM oraz predykcyjnym i prognostycznym znaczeniem wolumetrycznego zaawansowania nowotworu ($V_T V_N V_M$). Przedstawia rys historyczny postępu w zakresie planowania rozkładu dawki w radioterapii oraz stosowania niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki. Doktorant prezentuje liczne dane wynikające z radiobiologicznych i klinicznych badań nad skutecznością odmiennie frakcjonowanej radioterapii w nowotworach regionu głowy i szyi.

Lektura tej części rozprawy wskazuje jednoznacznie, że Doktorant posiada dogłębną i aktualną wiedzę na temat biologii i kliniki nowotworów regionu głowy i szyi. Na wyróżnienie zasługuje bardzo duża wiedza Doktoranta na temat zależności radiobiologicznych i klinicznych wynikających z zastosowania odmiennych dawek frakcyjnych, dawek całkowitych i całkowitego czasu leczenia. Interesujący i obszerny tekst Wstępu jest logicznym wprowadzeniem do zasadniczej treści rozprawy.

W kolejnym rozdziale Doktorant określa cele pracy, którymi jest porównawcza ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej zaawansowania wolumetrycznego guza pierwotnego i węzłów chłonnych szyi w porównaniu do kategoryzacji według systemu TNM w radioterapii raków jamy ustnej i ustnej części gardła z zastosowaniem trzech różnych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania (konwencjonalnego, przyspieszonego – CAIR, i

przyspieszonego hiperfrakcjonowanego z planowaną przerwą – CHA-CHA). Szczególnym celem pracy jest ocena zależności 3-letniego miejscowego i lokoregionalnego wyleczenia (LTC, LRC) od zaawansowania V_{GTV} w porównaniu do zaawansowania rang TNM_0 w funkcji fizycznej oraz równoważnej biologicznie znormalizowanej dawki $EQED_{2.0/T=45d}$ dla trzech sposobów frakcjonowania, ocena dynamiki i częstości wznów miejscowych i lokoregionalnych w zależności od zaawansowania V_{GTV} oraz całkowitej objętości raka V_{TC} ($V_{GTV}+V_{NT}$), ocena wpływu łącznej objętości regionalnych węzłów chłonnych V_{NT} na wskaźnik miejscowego wyleczenia guza pierwotnego (TCP) oraz klasterowej zależności prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia (TCP) od znormalizowanych dawek ($TCD_{EQED_{2.0/T=45d}}$), w funkcji objętości guza pierwotnego (V_{GTV}).

W rozdziale Materiał i metodyka Doktorant przedstawił metodykę i materiał kliniczny. Przedmiotem badania jest retrospektywna grupa 103 chorych na raka jamy ustnej lub ustnej części gardła leczonych wyłącznie promieniami (RT), w jednym ośrodku w latach 2004-2012. Doktorant, we wszystkich przypadkach, retrospektywnie wyznaczył objętość guza pierwotnego (V_{GTV}) i łączną objętość regionalnych węzłów chłonnych (V_{NT}) oraz łączną objętość raka V_{TC} ($V_{GTV}+V_{NT}$). W badanej grupie, 62 przypadków (60%) sklasyfikowano jako N_+ . W radioterapii zastosowano frakcjonowanie konwencjonalne – 66-74 Gy w 33-37 frakcjach w ciągu 42-56 dni (OTT), przyspieszone „CAIR” – 68.4-72 Gy w czasie 38-40 dni, lub przyspieszone hiperfrakcjonowanie „CHA-CHA” – 64 Gy w 40 frakcjach podanych w czasie 28 dni. Miejscowe (LTC) i lokoregionalne (LRC) wyleczenie, oraz częstość wznów miejscowych i/lub węzłowych przyjęto jako kryteria skuteczności RT. Materiał podzielono na 4 podgrupy w zależności od zaawansowania TNM ($T_{1-2}N_0$, $T_{1-2}N_+$, $T_{3-4}N_0$ i $T_{3-4}N_+$), oraz na 6 podgrup (a-f) w zależności od objętości V_{GTV} od $5cm^3$ do ponad $47cm^3$, oraz na 5 podgrup V_{NT} (od $0cm^3$ do $35cm^3$). Trzy zmienne, fizyczne parametry (TD, d_{fr} i OTT) charakteryzujące zastosowane sposoby frakcjonowania dawki znormalizowano wykorzystując model L-Q do Biologicznie Znormalizowanej Równoważnej Dawki $EQED_{2.0/T=45d}$, odpowiadającej dawce frakcyjnej $d_{fr}=2$ Gy i czasie OTT=45 dni. Istotnym elementem normalizacji dawki było jej odniesienie do 45 dni, jako całkowitego czasu leczenia. Pozwoliło to uczynić materiał bardziej jednorodnym i uwiarygodniło uzyskane wyniki. Zastosowana metodyka pracy zasługuje na wyróżnienie ze względu na możliwie maksymalne zobiektywizowanie materiału klinicznego poprzez

oszacowanie dawek biologicznie równoważnych, pomimo zastosowania różnorodnych sposobów frakcjonowania. Do oceny danych i ich wzajemnych relacji Doktorant zastosował zaawansowane metodologicznie i prawidłowo dobrane narzędzia analizy statystycznej.

W następnym rozdziale Doktorant przedstawił uzyskane wyniki. Nie stwierdził znamienych różnic w 3-letnim LTC między chorymi o zaawansowaniu $T_{1-2}N_0$ i $T_{1-2}N_+$ oraz $T_{3-4}N_0$ i $T_{3-4}N_+$ jak również znamiennej wartości predykcyjnej i prognostycznej rangi TNM w relacji do dawek fizycznych (TD) i biologicznych (EQED_{2.0} i EQED_{2.0/T=45d}). Wykazał natomiast, że wzrost objętości V_{GTV} z $\leq 5\text{cm}^3$ do ponad 47cm^3 znamienne (p<0.0006) korelował z obniżeniem 3-letniego LTC z ponad 90% do 30%. Wzrostowi V_{GTV} o kolejne 10cm^3 odpowiadało obniżenie LTC średnio o kolejne 10%. Powyższa obserwacja ma istotną wartość naukową i przydatność kliniczną. Na podstawie wykonanej analizy ROC Doktorant wykazał 1.5-krotnie wyższą wartość predykcyjną i prognostyczną V_{GTV} niż rangi T wg TNM. Potwierdził także, że zwiększenie V_{GTV} i V_{TC} o kolejne 10cm^3 wiąże się ze wzrostem ryzyka wznowy miejscowej odpowiednio o około 6% i 8-10%. Doktorant wykazał, że wzrost V_{NT} powyżej 10cm^3 korelował odwrotnie proporcjonalnie z 3-letnim LTC i skutkowało obniżeniem LTC o średnio 20% w porównaniu do $V_{NT}=0$. Na podstawie powyższych obserwacji Doktorant stwierdził, że dla eliminacji niekorzystnego wpływu V_{NT+} na miejscową sterylizację guza pierwotnego, uzasadnione jest zwiększenie dawki całkowitej o około 4-5 izoGy_{2.0/T=45d}. Na podstawie analizy klasterowej w utworzonych podgrupach, w których co najmniej jeden z analizowanych parametrów pozostaje jednorodny, Doktorant wykazał liniową korelację wartości całkowitej objętości nowotworu V_{TC} ($V_{GTV}+V_{NT}$) i objętości V_{GTV} z dawkami EQED_{2.0/T=45d}. Wykazał także, że w celu zapewnienia wysokiej szansy wyleczenia (~90%), w przypadku V_{GTV} 5-33 cm^3 (ranga T_2) uzasadnione jest zwiększenie dawki TCD₉₀ z 60 do 80 izoGy_{2.0}. Dla V_{GTV} 33-47 cm^3 dawka całkowita 70-76 izoGy_{2.0} odpowiada TCD₅₀ (50% szansy wyleczenia), natomiast dla $V_{GTV}\geq 47\text{cm}^3$, 76 izoGy_{2.0} jest jedynie dawką TCD₃₇. W podsumowaniu swoich obserwacji Doktorant stwierdził, że duża zmienność V_{GTV} i V_{NT} w ramach jednej, określonej rangi T (8-krotna zmienność w ramach rangi T_2) podważa zasadność stosowania jednej i tej samej dawki frakcjonowanej w określonym stopniu zaawansowania T i N według TNM. Powyższa obserwacja ma istotne znaczenie naukowe i kliniczne. Jest silnym argumentem za różnicowaniem dawki promieniowania w ramach poszczególnych kategorii zaawansowania miejscowego T i N, zwłaszcza w sytuacji znacznego

zróznicowania objętości napromienianego targetu. Uzyskane wyniki zostały przedstawione przy pomocy czytelnych wykresów i tabel.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorant dokonał krytycznej oceny uzyskanych wyników w odniesieniu do reprezentatywnych danych literaturowych. W ich analizie wykazał się budzącą uznanie erudycją w zakresie klasycznie i niekonwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi oraz wpływu szeregu czynników klinicznych, patomorfologicznych, molekularnych i radiobiologicznych na przebieg choroby i wynik leczenia. Lektura tej części pracy potwierdza, że Doktorant charakteryzuje się biegłością w zakresie naukowej analizy danych i krytycznym spojrzeniem doświadczonego klinicysty na uzyskane wyniki badań.

W podsumowaniu dokonanej analizy, Doktorant sformułował wnioski, z których wynika, że w radioterapii raka jamy ustnej lub gardła środkowego w aspekcie uzyskania najwyższego współczynnika terapeutycznego, wolumetryczna klasyfikacja zaawansowania guza pierwotnego (V_{GTV}) i węzłów chłonnych szyjnych (V_{NT}) jest znamienne ($p < 0.0006$) bardziej czułym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym i prognostycznym niż rangowy system (TNM) i pośrednio odpowiada wyjściowej liczbie komórek raka, których zniszczenie jest podstawowym zdaniem radioterapii. Ponadto wzrost objętości guza (V_{GTV}) od 5cm^3 do ponad 47cm^3 znamienne ($p < 0.0006$) koreluje z obniżeniem LTC z ponad 90% do 30%, to jest średnio o 10% przy wzroście V_{GTV} o kolejne 10cm^3 , co nie charakteryzuje kolejnego wzrostu rang T i N w systemie TNM. Wzrost objętości guza (V_{GTV}) i łącznej objętości raka – V_{TC} ($V_{GTV} + V_{NT}$) w kolejne 10cm^3 skutkuje znamionym ($p < 0.005$) postępującym wzrostem ryzyka wznowy miejscowej, odpowiednio o około 6% w przypadku V_{GTV} i o około 8-10% w odniesieniu do V_{TC} . Wzrost łącznej objętości węzłów chłonnych szyi (V_{NT}) powyżej 10cm^3 znamienne ($p < 0.001$) odwrotnie wpływa na 3-letnie LTC i skutkuje jego obniżeniem średnio o 20%. W celu eliminacji tego niekorzystnego wpływu V_{NT+} na wskaźnik LTC, uzasadnione jest zwiększenie dawki całkowitej o co najmniej dodatkowe 4-5 Gy. Znacząca zmienność objętości V_{GTV} , V_{NT} i V_{TC} wyklucza możliwość wyznaczenie jednej reprezentującej ją krzywej dawki jednakowej skuteczności (TCD). Wzrost V_{GTV} o kolejne 10cm^3 powyżej 5cm^3 wskazuje na potrzebę zwiększenia dawki TCD odpowiednio o kolejne 5 $\text{isoGy}_{2.0/T=45d}$ powyżej 60 $\text{isoGy}_{2.0/T=45d}$, co podważa zasadę stosowania jednej dawki całkowitej dla grupy raków o tej samej randze T według TNM.

Przedstawione wnioski wynikają z przeprowadzonej analizy wykonanych badań i odpowiadają założonym celom rozprawy.

W rozdziale pracy „Spis piśmiennictwa” Doktorant zestawiał 105 reprezentatywnych pozycji piśmiennictwa.

Rozprawę doktorską lek. med. Marcina Miszczyka oceniam bardzo wysoko. Autor zaplanował i przeprowadził wszelkie badania, które pozwoliły Mu zrealizować założony cel pracy. Istotną klinicznie obserwacją jest wykazanie, że w aspekcie uzyskania najwyższego współczynnika terapeutycznego, wolumetryczna klasyfikacja zaawansowania guza pierwotnego (V_{GTV}) i węzłów chłonnych szyjnych (V_{NT}) jest znamienne ($p < 0.0006$) bardziej czułym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym i prognostycznym niż rangowy system (TNM). Ponadto, że wzrost objętości guza (V_{GTV}) od 5cm^3 do ponad 47cm^3 znamienne ($p < 0.0006$) koreluje z obniżeniem LTC z ponad 90% do 30%, to jest średnio o 10% przy wzroście V_{GTV} o kolejne 10cm^3 , co nie charakteryzuje kolejnego wzrostu rang T i N w systemie TNM. Obserwacją o bardzo dużej istotności klinicznej jest wykazanie, że wzrost V_{GTV} o kolejne 10cm^3 powyżej 5cm^3 wskazuje na potrzebę zwiększenia dawki TCD odpowiednio o kolejne 5 $\text{isoGy}_{2.0/T=45d}$ powyżej 60 $\text{isoGy}_{2.0/T=45d}$. Wszystkie powyższe obserwacje podważają zasadę stosowania jednej dawki całkowitej dla grupy raków o tej samej randze T według TNM.

Doktorant wykazał się bardzo dobrym opanowaniem warsztatu badawczego, umiejętnością prowadzenia badań naukowych, szeroką wiedzą kliniczną na temat zagadnień będących przedmiotem rozprawy, oraz umiejętnością krytycznej analizy danych i logicznego formułowania wniosków. Wykazał, bez wątplenia, że jest dobrze przygotowany do prowadzenia pracy naukowej zarówno od strony teoretycznej, jak i stosowania nowoczesnych metod badawczych.

Rozprawa jest napisana zwięźle, ma przejrzysty, logiczny układ i staranną formę graficzną. Tabele i wykresy są czytelne i dobrze ilustrują uzyskane wyniki badań. Nie znalazłem w tekście pracy uchybień stylistycznych. Zauważyłem jedynie pojedyncze błędy literowe.

Dokonując krytycznej oceny dysertacji nie zgłaszam żadnych zastrzeżeń merytorycznych.

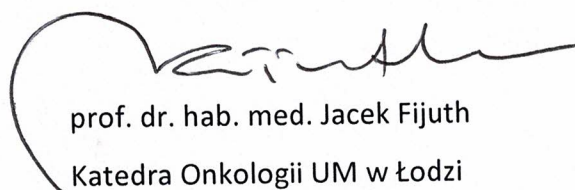
W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Marcina Miszczyka jest oryginalnym osiągnięciem Autora i stanowi istotny wkład do naukowej dyskusji nt. predykcyjnej i prognostycznej wartości zaawansowania nowotworu według skali wolumetrycznej i TNM we frakcjonowanej radioterapii chorych na raka ustnej części gardła lub jamy ustnej.

W mojej opinii praca pt. „Porównawcza ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej zaawansowania nowotworu według skali wolumetrycznej i TNM w radioterapii 3D-IMRT w raku gardła środkowego lub jamy ustnej” spełnia wszelkie formalne wymogi stawiane rozprawom doktorskim i wskazuje, że Autor posiada umiejętność samodzielnej pracy naukowej.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Marcina Miszczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo, ze względu na wysoką wartość naukową i praktyczną pracy, oraz wykazaną szeroką wiedzę Doktoranta w zakresie radiobiologicznych i klinicznych aspektów niekonwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

UNIwersytet Medyczny w Łodzi
Zakład Radioterapii Katedry Onkologii
93-509 Łódź, ul. Paderewskiego 4
tel.: (+42) 689-55-51, fax: (+42) 689-55-50



prof. dr. hab. med. Jacek Fijuth
Katedra Onkologii UM w Łodzi