

Prof. dr hab. n. med. Stanisław Gózdź
Klinika Onkologii Klinicznej
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

18.10.2019r.

**Recenzja
rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Marcina Miszczyka
zatytułowanej:**

**„Porównawcza ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej zaawansowania nowotworu
według skali wolumetrycznej i TNM w radioterapii 3D-IMRT
w raku gardła środkowego lub jamy ustnej”**

**na zlecenie: Wydziału Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
promotor pracy: dr hab. n. med. Adam Maciejczyk**

Radioterapia jest dziedziną, której rozwój jest ściśle uzależniony od postępu w zakresie nowoczesnych technologicznie urządzeń. Ostatnie dekady przyniosły rewolucję w diagnostyce chorób nowotworowych. Dzięki wysokozaawansowanym urządzeniom PET, MR i TK jesteśmy w stanie bardzo precyzyjnie określać obszar do napromieniania, a nowoczesna technologicznie aparatura pozwala na wierną rekonstrukcję guza, trójwymiarowe planowanie rozkładu dawki promieniowania i napromienianie zadanych objętości z dokładnością do części milimetra. Nieco w opozycji do tych niewątpliwych osiągnięć medycyny jest skala TNM, służąca ocenie zaawansowania choroby nowotworowej. Klasyfikacja ta przez lata była wielokrotnie modyfikowana, ale nadal jej podstawą jest liniowy wymiar guza pierwotnego i regionalnych węzłów chłonnych. Ta półilościowa kategoryzacja zaawansowania choroby pozostaje wciąż najistotniejszym czynnikiem decydującym o parametrach nowoczesnej radioterapii w zakresie stosowanej dawki całkowitej i sposobu jej frakcjonowania.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska dotyczy porównania dwóch sposobów kategoryzacji zaawansowania nowotworów jamy ustnej i gardła środkowego: wolumetrycznego, opartego na pomiarach objętości guza i węzłów chłonnych szyi w badaniach obrazowych i klasyfikacji TNM u chorych leczonych samodzielnie radykalną radioterapią (3D-IMRT) w zakresie ich wartości prognostycznej i predykcyjnej. Uważam, że sam pomysł projektu badawczego zaproponowany przez Doktoranta jest nowatorski i ambitny, a dodatkowo bardzo istotny klinicznie.

1. Charakterystyka i ocena formalna rozprawy.

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Marcina Miszczyka zatytułowana: „Porównawcza ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej zaawansowania nowotworu według skali wolumetrycznej i TNM w radioterapii 3D-IMRT w raku gardła środkowego lub jamy ustnej” strukturalnie zawiera składowe typowe dla oryginalnych opracowań. Rozprawa łącznie obejmuje 72 strony i zawiera 12 tabel i 14 rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów oraz załącznik, zawierający 3 histogramy. Na końcu rozprawy umieszczony jest spis piśmiennictwa, który obejmuje 105 anglojęzycznych pozycji. Cała rozprawa przygotowana jest z dużą dbałością o stronę estetyczną i redakcyjną.

Język recenzowanej rozprawy jest poprawny, używane pojęcia są merytoryczne i precyzyjne w ramach omawianej tematyki.

2. Charakterystyka i ocena merytoryczna rozprawy.

Tematyka rozprawy dotyczy porównania dwóch sposobów kategoryzacji zaawansowania nowotworów jamy ustnej i gardła środkowego: wolumetrycznego, opartego na pomiarach objętości guza i węzłów chłonnych szyi w badaniach obrazowych i klasyfikacji TNM u chorych leczonych samodzielnie radykalną radioterapią (3D-IMRT) w zakresie ich wartości prognostycznej i predykcyjnej.

Uważam, że sam pomysł projektu badawczego zaproponowany przez Doktoranta jest nowatorski i ambitny, a dodatkowo bardzo istotny klinicznie.

2.1. Trafność wyboru tematu i aktualność podjętej w dysertacji tematyki badawczej.

Wstęp stanowi wprowadzenie w tematykę rozprawy doktorskiej i składa się z dwóch podrozdziałów. Na początku Doktorant przedstawia założenia klasyfikacji TNM, która do tej pory jest podstawowym kryterium oceny zaawansowania choroby w guzach litych, w tym także w nowotworach regionu głowy i szyi. Doktorant podkreśla, że liniowy wymiar guza i węzłów chłonnych, stanowiący podstawę kwalifikacji do określonego stopnia zaawansowania (cechy T i cechy N) nie jest reprezentatywny dla jego wyjściowej objętości. Kolejny fragment dysertacji Doktorant poświęca skuteczności radioterapii, zwracając uwagę na mnogość czynników klinicznych, radiobiologicznych i molekularnych, które decydują o miejscowym wyleczeniu choroby. Za jeden z najistotniejszych uznaje wyjściową liczbę komórek nowotworowych, których zniszczenie jest konieczne dla uzyskania trwałego wyleczenia. Liczbę tę pośrednio określa objętość guza, oceniona na podstawie badań obrazowych. Stąd też jego krytyczne stanowisko wobec klasyfikacji TNM, która łączy w jednej kategorii guzy różniące się znacznie pod względem objętości, a co za tym idzie, z różną wyjściową liczbą tworzących je komórek. Doktorant cytuje liczne, przeprowadzone starannie badania kliniczne, poszukujące nowych sposobów zwiększenia skuteczności radioterapii nowotworów głowy i szyi, które nie przyniosły spodziewanych korzyści. Przyczynę tego zjawiska upatruje między innymi w niejednorodności objętościowej guzów ocenianych w oparciu o klasyfikację TNM. Dopelnieniem tego logicznego wywodu jest zamieszczone w Tabeli 1 porównanie sposobów kategoryzacji guza w oparciu o system wolumetryczny, liniowy i TNM oraz Rycina 1, obrazująca teoretyczną krzywą 3-letniego wyleczenia miejscowego choroby w stopniu zaawansowania T2N0M0 w funkcji wyjściowej objętości guza (V_{GTV}) po podaniu takiej samej dawki całkowitej. Czytelność przedstawionych rycin i tabel bardzo ułatwia podążanie za tokiem myślenia Doktoranta.

Ta część dysertacji świadczy o jego doskonałym przygotowaniu merytorycznym. Bardzo rozległa wiedza z dziedziny radiobiologii, będącej fundamentem klinicznej radioterapii, pozwala Doktorantowi na spójne i logiczne przemyślenia. Na szczególne uznanie zasługuje niezwykle przystępny sposób, w jaki wprowadza czytelnika w zawile meandry poruszanej tematyki.

W mojej ocenie „Wstęp” stanowi logiczne i wyczerpujące wprowadzenie, bezpośrednio związane z zaplanowanym przez lekarza medycyny Marcina Miszczyka projektem badawczym, dowodzi jego bardzo dobrej orientacji w przedstawianej problematyce i przygotowania do podejmowania klinicznych procedur badawczych w dziedzinie medycyny onkologicznej.

2.2 Sformułowany cel pracy.

Głównym celem dysertacji jest porównawcza ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej zaawansowania wolumetrycznego guza pierwotnego i węzłów chłonnych szyi w odniesieniu do kategoryzacji według systemu TNM w radioterapii raków jamy ustnej lub gardła środkowego z użyciem trzech różnych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania.

Dodatkowo Doktorant sformułował 4 cele szczegółowe, których realizacja umożliwiła realizację celu głównego.

Sformułowane cele są poprawne pod względem formalnym oraz merytorycznym i odpowiadają tytułowi dysertacji.

2.3 Zastosowane metody i materiał badawczy.

W rozdziale „Materiał i metodyka” Doktorant charakteryzuje analizowaną grupę 103 kolejnych chorych na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i gardła środkowego, leczonych konformalną radioterapią w jednym ośrodku w latach 2004-2012. Z grupy tej wykluczono chorych na raka migdałka z uwagi na jego odmienną promieniowrażliwość. W radioterapii stosowano jeden z trzech schematów frakcjonowania dawki promieniowania, tj. konwencjonalny, przyspieszony - CAIR lub przyspieszony hiperfrakcjonowany z planowaną przerwą - CHA-CHA. Charakterystykę materiału klinicznego z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby w skali TNM oraz objętości guza (V_{GTV}) i regionalnych węzłów chłonnych szyi (V_N) przedstawiono w odpowiednich tabelach i na rycinach.

W dalszej części tego rozdziału Doktorant opisuje trzy metody frakcjonowania dawki, zastosowane u analizowanych pacjentów, przedstawiając zarówno ich fizyczne, jak i biologiczne parametry. W celu normalizacji wartości trzech fizycznych parametrów odmiennej frakcjonacji Doktorant posłużył się Znormalizowaną Dawką Równoważną do frakcjonowania dawką 2 Gy w przyjętym całkowitym czasie leczenia równym 45 dni ($EQED_{2.0/T=45d}$).

O rzetelności jego naukowego podejścia świadczy konstrukcja Tabeli 5, w której przedstawione zostały algorytmy wykorzystane do oznaczenia wyjściowej liczby komórek w objętości guza, określeniu prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia i dawki równoważnej biologicznie.

W mojej ocenie narzędzia badawcze zastosowane przez Doktoranta i przedstawione w tej części rozprawy są właściwe i rozważnie dobrane. Metodologia rozprawy jest opisana bardzo szczegółowo i świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do samodzielnego prowadzenia projektów badawczych.

Omawiany rozdział kończy opis stosowanych metod statystycznych. Część ta zawiera w mojej ocenie wszystkie informacje niezbędne do łatwego odbioru następujących rozdziałów rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona wyżej charakterystyka dysertacji odnosząca się do celu pracy oraz materiału i metodyki świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Doktoranta do prowadzenia działalności naukowo-badawczej w dziedzinie nauk medycznych.

2.4 Wyniki.

W kolejnym rozdziale Doktorant przedstawił wyniki badania własnego – ta część rozprawy liczy 19 stron i jest wyczerpująca. Czytelne tabele i ryciny ułatwiają przegląd kolejno prezentowanych zależności. W pierwszej części rozdziału „Wyniki” Doktorant przedstawia analizę 3-letniego wyleczenia miejscowego i lokoregionalnego w badanej grupie chorych, które wyniosło ogółem odpowiednio 72 i 67%. Przeprowadzone badanie nie potwierdziło zależności pomiędzy wskaźnikiem 3-letniego wyleczenia miejscowego a stopniem zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM. Nie wykazano też zależności pomiędzy stopniem zaawansowania choroby według TNM, zastosowaną dawką całkowitą i wskaźnikiem wyleczeń miejscowych. Dlatego w kolejnym etapie pracy zastosowano normalizację fizycznych parametrów radioterapii w postaci Znormalizowanej Dawki Równoważnej ($EQED_{2.0/T=45d}$). Także ta analiza nie potwierdziła istotnej zależności pomiędzy analizowanymi parametrami, co Doktorant tłumaczy heterogennością biologiczną i wolumetryczną guzów należących do tego samego stopnia zaawansowania w skali TNM.

W dalszej części rozdziału Doktorant prezentuje wartości wskaźników 3-letniego wyleczenia miejscowego w zależności od objętości guza pierwotnego (V_{GTV}). Przeprowadzona

analiza wykazała znamienne obniżenie wskaźnika 3-letnich wyleczeń miejscowych wraz ze wzrostem objętości guza, odpowiednio z około 100 do 30%.

Następną część rozdziału „Wyniki” poświęcono porównaniu wskaźników wyleczenia miejscowego dla kolejnych objętości guza ze stopniem zaawansowania (cechy T), które potwierdza jak cennym i precyzyjnym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowa objętość guza pierwotnego. Każdy jej wzrost o 10 cm^3 związany był z obniżeniem wskaźnika 3-letnich wyleczeń średnio o 10%.

Kolejny fragment tego rozdziału dotyczy wpływu objętości węzłów chłonnych na miejscowe wyleczenie choroby. Doktorant wykazał istotne obniżenie wskaźnika 3-letnich wyleczeń miejscowych wraz ze wzrostem objętości regionalnych węzłów chłonnych (V_{NT}). Aby zwiększyć wiarygodność własnych wyników posłużył się analizą klasterową, tworząc cztery jednorodne pod względem objętości V_{GTV} i V_{NT} grupy chorych. Przeprowadzona analiza potwierdziła, że wzrost łącznej objętości przerzutowych węzłów chłonnych szyi istotnie obniża wskaźnik 3-letniego wyleczenia miejscowego i jest cennym narzędziem prognostycznym.

Na końcu rozdziału „Wyniki” Doktorant na podstawie analizy własnego materiału przedstawia nomogram rekomendowanych dawek znormalizowanych dla określonej wyjściowej objętości guza pierwotnego i regionalnych węzłów chłonnych jako narzędzie służące do wyboru optymalnej dawki terapeutycznej.

W mojej ocenie ta część dysertacji potwierdza, że lekarz medycyny Marcin Miszczyk posiada umiejętność samodzielnego zaplanowania i konsekwentnego przeprowadzenia skomplikowanych procedur doświadczalnych, a jego warsztat badawczy zasługuje na najwyższe uznanie.

2.5 Dyskusja.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorant dokonał krytycznej oceny wyników badania własnego, porównując je do reprezentatywnych danych literaturowych. Lektura tej części rozprawy potwierdza, że Doktoranta charakteryzuje biegłość w zakresie naukowej analizy danych i krytyczne spojrzenie. Piśmiennictwo zostało dobrane prawidłowo. Niemal każdy oceniany parametr lekarz medycyny Marcin Miszczyk odnosi do wyników innych badaczy i co bardzo istotne, w przypadku ich rozbieżności próbuje wyjaśnić tego przyczynę, prezentując dojrzały warsztat naukowy.

W mojej ocenie dyskusja prowadzona jest bardzo konsekwentnie i prowadzi do właściwych wniosków.

2.6 Wnioski.

Przedstawione wyniki badania oraz ich krytyczna weryfikacja dokonana w rozdziale Dyskusja, z posiłkowaniem się wyłącznie zagraniczną bibliografią pozwoliły Doktorantowi sprecyzować 5 wniosków. Wykazał, że w radioterapii raka jamy ustnej lub gardła środkowego wolumetryczna klasyfikacja zaawansowania guza pierwotnego i węzłów chłonnych jest bardzo czułym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym i prognostycznym. Stwierdził, że wzrost objętości guza o 10 cm^3 sześciennych jest skorelowany z obniżeniem LTC o 10% co nie jest cechą wzrostu rang T i N w klasyfikacji TNM. Uważa, że ryzyko wznowy miejscowej zależy od wyjściowej objętości guza i łącznej objętości raka. Zwiększeniu tych parametrów o 10 cm^3 sześciennych towarzyszy wzrost ryzyka wznowy miejscowej od 8 do 10%. Dowiódł, że obecność regionalnych węzłów chłonnych szyi powyżej 10 cm^3 sześciennych obniża 3-letnie wyleczenie miejscowe średnio o 20%. Przede wszystkim Doktorant uważa, że wyniki jego badania podważają dotychczasową regułę stosowania jednej i stałej dawki całkowitej dla grupy raków o tych samych rangach T i N według klasyfikacji TNM.

Wnioski są właściwie i odzwierciedlają uzyskane wyniki badania własnego. Korespondują z celem głównym i celami szczegółowymi oraz tytułem dysertacji.

2.7 Wykorzystanie i znajomość literatury.

W dysertacji Doktorant wykorzystał 105 źródeł bibliograficznych z obszaru wiedzy nauk medycznych. Wybór piśmiennictwa wymagał dużego nakładu i zaangażowania przy opracowaniu zagadnienia. Piśmiennictwo jest właściwie interpretowane i przytaczane.

3. Podsumowanie i wniosek końcowy.

Rozprawę doktorską lekarza medycyny 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” oceniam bardzo wysoko. Temat dysertacji jest oryginalny, cel zdefiniowany klarownie i uzasadniony z klinicznego punktu widzenia. Zaplanowany projekt badawczy został opracowany bardzo starannie, a otrzymane wyniki mają niepodważalną wartość nie tylko naukową, ale także praktyczną. Oceniając wartość dysertacji należy podkreślić doskonałe przygotowanie merytoryczne, pozwalające Doktorantowi na swobodne poruszanie się w dziedzinie radiobiologii i logiczne wnioskowanie. Doktorant wykazał się bardzo dobrą umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych i krytycznej analizy danych. Rozprawa ma przejrzysty, logiczny układ i staranną formę graficzną.

Dokonując krytycznej oceny dysertacji nie zgłaszam żadnych zastrzeżeń merytorycznych. Rozprawa doktorska lekarza medycyny Marcina Miszczyka jest oryginalnym osiągnięciem Doktoranta i zasługuje na najwyższe uznanie.

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Marcina Miszczyka zatytułowana: „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 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 (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)* na stopień doktora nauk medycznych. W związku z tym wnioskuję do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza medycyny Marcina Miszczyka do dalszych części przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na wysoką wartość naukową i użyteczną recenzowanej dysertacji, wnioskuję do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Marcina Miszczyka.

Kielce, 18.10.2019r.

