

dr hab. n. med. Stanisław Góźdz, prof. UJK
Świętokrzyskie Centrum Onkologii
ul. Artwińskiego 3
25-734 Kielce

***Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr Anny Semaniak***

„Ocena parametrów rozkładu dawki w technice obrotowej VMAT dla pacjentek napromienianych po mastektomii”

Rozprawa doktorska „Ocena parametrów rozkładu dawki w technice obrotowej VMAT dla pacjentek napromienianych po mastektomii” autorstwa mgr Anny Semaniak została wykonana w Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie pod kierunkiem dr hab. Pawła Kukołowicza, profesora Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie. Treść rozprawy została zawarta na 87 stronach w 6 głównych rozdziałach wraz ze spisem literatury i dorobku naukowego Autorki oraz wprowadzeniem do tematu.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet i jest najczęściej diagnozowanym po raku płuca. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka piersi, a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Największą liczbę zachorowań rejestruje się między 50 a 69 rokiem życia. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, że zachorowalność u kobiet w wieku przedmenopauzalnym wzrosła w ciągu ostatnich trzech dekad około 1.7 razy. W Polsce obserwuje się jednak stałą poprawę wyleczalności chorych, a wskaźniki śmiertelności wykazujące tendencję do zmniejszania się świadczą o poprawie skuteczności metod diagnostyki i leczenia tego nowotworu.

Dla tej grupy chorych radioterapia, jako technika leczenia, stosowana jest w leczeniu uzupełniającym po amputacji piersi i wycięciu regionalnych węzłów chłonnych. Jest też często integralną częścią leczenia oszczędzającego z zachowaniem narządu. Pozwala również na zmniejszenie liczby wznów miejscowych i wpływa na podwyższenie przeżyć odległych. W związku z powyższym, tematyka rozprawy doktorskiej pani mgr Anny Semaniak jest niezwykle istotna i dotyczy aktualnych i bardzo ważnych zagadnień terapeutycznych stojących przed współczesną medycyną. Praca ma charakter eksperymentalny i powstała przy ogromnym zaangażowaniu Autorki, która wykonała szereg badań eksperymentalnych, opanowując skomplikowane techniki pomiarowe oraz przeprowadziła szereg oszacowań statystycznych w ramach modeli opisujących rezultaty przeprowadzenia różnorodnych technik radioterapeutycznych.

Treść rozprawy

Praca została podzielona przez autorkę na 6 niezależnych rozdziałów, wraz z obszernym wprowadzeniem do tematu badań, podziękowaniami dla współpracowników i spisem dorobku naukowego. Każdy z niezależnych rozdziałów zakończony jest krótkim podsumowaniem utrwalającym

ważniejsze wyniki i zagadnienia w nim opisane. Pracę kończy spis referencji ze 61 pozycjami literatury. Całość pracy wzbogacono 34 rycinami oraz 18 tabelami z wynikami badań.

Stosowanie zaawansowanych technik napromieniania wymaga znacznego nakładu pracy na etapie przygotowania leczenia. Popęłnione błędy lub nawet drobne niedokładności w przygotowaniu i realizacji napromieniania nowoczesnymi technikami dynamicznymi mogą w znaczący sposób ograniczyć zysk ze stosowania tych technik. Dlatego wdrożenie każdej nowej techniki wymaga starannej analizy zysków i strat oraz zagrożeń związanych z ich stosowaniem.

W przedłożonej rozprawie autorka podjęła niezwykle istotny problem optymalizacji realizacji napromieniania pacjentek po mastektomii i związane z tym zagadnienie redukcji depozycji dawki promieniowania jonizującego w narządach krytycznych oraz tkankach sąsiadujących. Podjęte przez autorkę wysiłki są niezwykle istotne dla wyników terapii dużej grupy pacjentek leczonych różnymi technikami radioterapeutycznymi i zmierzały w kierunku uzyskania bardziej jednorodnego rozkładu dawki w napromienianej objętości tarczowej oraz zapewnienia lepszej konformalności. Zasadniczym celem, jaki sobie postawiła była ocena zasadności stosowania dynamicznych technik obrotowych napromieniania pacjentek po mastektomii oraz oszacowanie wpływu wszystkich aspektów przygotowania i realizacji napromieniania na końcowy wynik.

Autorka osiągnęła w pełni założone cele, tj.

- zaprojektowała, przetestowała i wykazała przydatność nowego systemu zapewniającego odtwarzanie pozycji pacjentek w trakcie całego okresu radioterapii
- dokonała porównania parametrów rozkładu dawki w planach leczenia wykonanych techniką f-IMRT oraz proponowaną przez autorkę techniką VMAT oraz wykazała, że proponowane obrotowe techniki dynamiczne dają lepszy rozkład dawki w obszarze tarczowym przy skuteczniejszej wymaganej ochronie tkanek zdrowych
- poprawę dokładności odtworzenia zaplanowanego izocentrum na rozkład dawki w obszarach tarczowych i narządach krytycznych i wpływ na nią ruchów oddechowych
- przeprowadziła dozymetryczną weryfikację planów leczenia i otrzymane wyniki porównała z rozkładami dawki wyznaczonymi metodami komputerowymi.

Wszystkie badania zostały wykonane w latach 2007-2015 dla 4 grup pacjentek po lewo- lub prawostronnej mastektomii. Dwie badane grupy liczyły po 65 pacjentek, a pozostałe dwie po 60 pacjentek. Liczebność tych grup była wystarczająca by można było przeprowadzić konieczne badania statystyczne i niezbędne testy.

Wprowadzenie do tematu pracy, zawarte w pierwszym rozdziale rozprawy, zawiera niezbędne dla czytającego podstawy tak z zakresu epidemiologii raka piersi czy obowiązującej klasyfikacji zaawansowania procesu chorobowego, jak i roli napromieniania w procesie leczenia czy stosowanych tu technik. W tej części Autorka bardzo dokładnie zapoznaje czytelnika z istotą planu leczenia, wagi odtwarzalności ułożenia pacjenta w długotrwałym procesie napromieniania, kontroli tego ułożenia oraz jego wpływu na prawidłową realizację planu i jego weryfikację. Wprowadzenie jest faktycznie wstępem dającym bardzo dobre zaanonsowanie tematyki rozprawy wraz z krótkim opisem najważniejszych wyników. Ten dokładny opis stanowi istotne ułatwienie w rozumieniu dalszego tekstu rozprawy i jego kolejności. Bardzo wyraźnie umiejscowiono recenzowaną pracę na tle badań prowadzonych w innych ośrodkach na świecie.

Cel pracy, w bardzo skompresowanej, lecz przejrzystej postaci został przedstawiony w najkrótszym, drugim rozdziale pracy.

W trzecim rozdziale pracy Autorka przedstawia w sposób bardzo dokładny detale realizacji założonych celów. Definiuje ogólny plan realizacji niezbędnych zadań oraz materiał kliniczny. W związku z ograniczeniem zakresu merytorycznego do konkretnej lokalizacji (rak piersi) definiuje obszar tarczowy oraz narządy krytyczne, z jakimi mamy do czynienia w radioterapii w tej lokalizacji. Zapoznaje nas dokładnie z praktycznie stosowanymi systemami unieruchomienia pacjenta i sposobami weryfikacji tego ułożenia. W rozdziale tym opisuje swoje wyniki takiej weryfikacji otrzymane w wyniku przeprowadzenia badań pilotażowych dla I i II grupy pacjentek.

Aby ocenić zalety i wady płynące z zastosowania radioterapeutycznej techniki obrotowej opisuje dokładnie stosowane techniki f-IMRF oraz VMAT oraz parametry służące do oceny planu leczenia. Wiele uwagi poświęcone jest dokładnemu opisowi objętości CTV i PTV oraz wpływowi błędów ułożenia pacjenta na rozkłady dawki w objętości tarczowej i narządach krytycznych.

Otrzymane wyniki z przeprowadzonej pracy są przedstawione w kolejnym, czwartym rozdziale tej pracy. Lektura tego rozdziału jest bogato ilustrowana licznymi rysunkami, a wyniki w postaci liczbowej są przedstawiane w tabelarycznych zestawieniach wraz z wynikami dokonanych analiz statystycznych.

Eksperymentalna część rozprawy została wykonana w Zakładzie Teleradioterapii COI w Warszawie przy ul. Wawelskiej 15.

Omówienie i dyskusję otrzymanych rezultatów znajdujemy w 5 rozdziale tej pracy, a jednoznaczne wnioski w ostatnim szóstym rozdziale.

Wszystkie otrzymane wyniki eksperymetalne zostały opracowane i przeanalizowane bardzo starannie, dzięki czemu stanowią istotny wkład w ciągłe usprawnianie i poprawianie procesu napromieniania pacjentek po mastektomii.

Rozprawa została napisana poprawnym językiem, a przyjęta forma prezentacji zagadnień na ogół jasna i zrozumiała.

Do stosowanej terminologii oraz poprawności językowej nie mam zastrzeżeń poza nielicznymi przypadkami:

1. nieliczne usterki stylistyczne i interpunkcyjne,
2. na stronie 27 – błędne odwołanie do rysunku 1 zamiast do rysunku 13,
3. na stronie 38 i dalszych przy omawianiu funkcji optymalizacji w systemie leczenia Monaco – „gryzie” bezpośrednie tłumaczenie nazwy „*cost function*” na „*funkcję kosztu*”
4. na str. 40 – analogicznie do poprzedniej uwagi, w rezultacie bezpośredniego tłumaczenia pojawia się w pracy określenie „*wysokich kar*”, jako parametru określającego skutek przekroczenia pewnych wielkości
5. na str. 40 - znajduję żargonowe tłumaczenie „*power low exponent*” na „*wykładnik wagowania*”
6. na str. 40 – „*odchylenie izoejektu od zadanego warunku wywołuje karę*”, czy „*dawka maksymalna, której przekroczenie aktywuje karę*” – jest klasycznym przykładem żargonu stosowanego typowo potocznie w bardzo wąskiej specjalizacji,
7. str. 46 rys. 24 – brak opisu poziomej osi wykresu
8. str. 47 rys.25 - wykres na rysunku 25 nieczytelny

9. str. 46 – zamiast „*po między wyniki*” winno być „*po między wynikami*”
10. str. 83 – zamiast „*pozwoliła*” winno być „*pozwoliło*”

Ponadto:

11. na stronach 22 i 23 – w odwołaniach do literatury notuję przeskok po 33 następuje odwołanie do 43 i 47, ale stanowi to tylko mało istotny wyjątek, bo w całej pracy panuje w tym zakresie OK

Komentarze i uwagi krytyczne

Ogólnie pracę oceniam bardzo wysoko. Zasadnicza część pracy, obejmująca przeprowadzenie badań eksperymentalnych oraz analizę uzyskanych wyników, została przeprowadzona bardzo dokładnie i rzetelnie. Jednakże, korzystając zarówno z przywilejów recenzenta, jak i z jego obowiązku, chciałbym podnieść następujące kwestie wynikające z recenzowanej rozprawy:

1. Epidemiologia występowania raka piersi zarówno na świecie jak i w Polsce została przedstawiona przez Autorkę bardzo rzetelnie. Po lekturze tej części pracy, każdy zdaje sobie sprawę z wagi problemu z jakim mamy do czynienia i jakich skutków możemy oczekiwać w przypadku niewielkiej nawet poprawy efektywności prowadzonej terapii. Znajdujemy w pracy trendy zachorowalności oraz umieralności na tę chorobę wykazujące jednoznacznie, że ciągła praca ludzi (takich jak Autorka pracy) zaangażowanych w proces planowania i realizacji leczenia przynosi pozytywne rezultaty.
2. Przegląd technik napromieniania stosowanych w przypadku napromieniania pacjentek po mastektomii Autorka przedstawia dokładnie, chociaż już w tej części pracy zaczyna posługiwać się skrótami myślowymi i pewnym żargonem stosowanym powszechnie wśród szerokiego grona specjalistów tej wąskiej dziedziny. Ta część dysertacji jest bogato ilustrowana, chociaż w trakcie lektury odczuwałem brak dokładniejszego omówienia/opisu zamieszczonych rysunków oraz opisu wykreślanych krzywych czy linii (patrz np. rys. 6,7 lub 8 – chociaż zastrzeżenie dotyczy strony graficznej w całej pracy. Innym przykładem jest rysunek 15 w którym należy się tylko domyślać co zostało zaznaczone kolorem czerwonym a co zielonym).
3. Pewien niedosyt budzi opis systemu planowania leczenia Monaco i występujących w nim funkcji optymalizacyjnych. Autorka w wyniku literalnego tłumaczenia angielskich określeń oryginalnej wersji programu posługuje się określeniami (przytoczone powyżej funkcja kosztów i aktywacja wysokich kar), które chyba nieprecyzyjnie oddają istotę. W wielu miejscach tej części pracy, Autorka stwierdza, że przekroczenie takiego czy innego parametru spowoduje aktywację wysokiej lub nie kary, bez wyjaśnienia na czym ta kara miałaby polegać. Myślę, że przed przygotowaniem wyników tej pracy do publikacji należałoby tę sprawę omówić bardziej dokładnie.

Pomimo powyższych zastrzeżeń wysoko oceniam wartość przedstawionej rozprawy doktorskiej i uważam, że wnosi ona istotny wkład w zakresie poprawy technik radioterapii jakie są stosowane w odniesieniu do bardzo szerokiej liczby osób tak na świecie jak i w Polsce. Autorka podjęła ambitne zadanie wykazania, że stosując technikę VMAT do napromieniania pacjentek po mastektomii otrzymujemy zarówno poprawę parametrów rozkładu dawki promieniowania (lepszą konformalność przy jednoczesnej dobrej ochronie narządów krytycznych i otaczających miejsce napromieniane tkanek zdrowych) jak i znacznie krótszy czas napromieniania. Wyniki pracy, stanowiące podstawę

ocenianej rozprawy doktorskiej zostały częściowo opublikowane w 2 artykułach naukowych w renomowanych czasopismach.

Recenzowana rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i przekonuje o wysokiej ogólnej wiedzy Autorki, a także o Jej umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Uważam, że recenzowana praca doktorska spełnia wszelkie wymagania stawiane dysertacjom na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna i dlatego wnioskuję o dopuszczenie pani magister Anny Semaniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kielce, 25 marca 2017 r.

Stanisław Gózdź

