

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Piotra Mężeńskiego

pt. „Dawki otrzymywane przez serce u pacjentek po lewostronnej mastektomii napromienianych techniką IMRT”

Praca została wykonana w Zakładzie Fizyki Medycznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie pod kierunkiem dr. hab. n. med. Pawła Kukołowicza, profesora nadzwyczajnego w COI. Obejmuje 87 stron tekstu, 11 tabel, 95 rycin, a także 95 pozycji piśmiennictwa i jest napisana w układzie typowym dla rozpraw doktorskich.

Wstęp wraz z opisem technik napromieniania oraz kardi toksyczności związanej z radioterapią u chorych po lewostronnej mastektomii z powodu raka piersi liczy 13 stron. W krótkim rysie historycznym w przystępny sposób został opisany dynamiczny rozwój radioterapii w XX wieku i określone wskazania do stosowania radioterapii radykalnej oraz napromieniania ze wskazań paliatywnych u chorych na raka piersi. W przejrzysty sposób zostały scharakteryzowane techniki radioterapii wykorzystywane w przeszłości oraz stosowane obecnie: IMRT i VMAT. Następnie Autor wskazał na problem toksyczności radioterapii w odniesieniu do całego serca i kolejnych jego struktur anatomicznych u pacjentek po lewostronnej mastektomii oraz podkreślił znaczenie ograniczenia dawki promieniowania pochłoniętej przez kolejne struktury anatomiczne serca. Prawdopodobieństwo uszkodzenia serca i zgonu z powodu chorób układu sercowo – naczyniowego ma bowiem związek z dawką otrzymaną przez serce oraz z rozkładem dawki w obrębie struktur anatomicznych serca. W oparciu o piśmiennictwo Autor opisał powikłania związane z uszkodzeniem osierdzia, mięśnia sercowego, zastawek serca, układu przewodzącego i naczyniowego serca. Szczegółowo omówione fizyczne i kliniczne aspekty napromieniania chorych na raka lewej piersi po mastektomii stwarzają czytelnikowi dobre przygotowanie do poznania i zrozumienia dalszej części rozprawy.

Głównym celem pracy było określenie dawek otrzymywanych przez serce oraz poszczególne jego struktury anatomiczne u pacjentek po mastektomii poddanych radioterapii techniką IMRT. Przedmiotem pracy były również: określenie na ile minimalizowanie dawki średniej i statystyki V20

w całej objętości serca wpływa na rozkład dawki w poszczególnych strukturach anatomicznych układu sercowo – naczyniowego, ocena ryzyka wystąpienia późnych uszkodzeń popromiennych w poszczególnych strukturach anatomicznych układu krążenia w technice IMRT oraz porównanie rozkładu dawki w sercu i ryzyka wystąpienia późnych uszkodzeń popromiennych w technice IMRT i technice fotonowo-elektronowej rutynowo stosowanej w Centrum Onkologii przed wprowadzeniem IMRT. Uważam, że trafniej byłoby pisać o „wybranych” niż „poszczególnych” strukturach układu sercowo-naczyniowego, ponieważ nie wszystkie struktury anatomiczne układu krążenia podlegały ocenie. Poza tą drobną nieścisłością cele pracy sformułowane są prawidłowo i przejrzysto.

Następne dwa rozdziały obejmują typowe omówienie materiału badawczego i metodyki badań. Grupę badaną stanowiło 30 pacjentek poddanych lewostromnej mastektomii z powodu raka piersi. Radioterapia była tu leczeniem uzupełniającym po chemioterapii i zabiegu chirurgicznym. Pacjentki były napromieniane do dawki przepisanej równej 45 Gy przy dawce frakcyjnej wynoszącej 2.25 Gy. Dobór materiału do przeprowadzenia badań uważam za prawidłowy i niebudzący zastrzeżeń, jak również obrane kryteria dotyczące kwalifikacji przypadków. Drobną nieścisłością jest stwierdzenie, że „zgodnie z klasyfikacją TNM UICC określono stan zaawansowania choroby nowotworowej”. Właściwsze byłoby określenie „...określono stopień zaawansowania choroby nowotworowej”. Autor wybrał do analizy następujące struktury anatomiczne układu sercowo-naczyniowego: aortę wstępującą, aortę zstępującą, łuk aorty, żyłę główną górną, żyłę główną dolną, tętnice płucne, lewy przedsionek, prawy przedsionek, lewą i prawą komorę serca. W strukturach tych oceniono średnią dawkę pochłoniętą promieniowania jonizującego, dawkę maksymalną, objętości: V2, V4, V10 i V20 oraz prawdopodobieństwo uszkodzenia tkanek prawidłowych (NTCP). Opisując metodykę badań Autor dał dowód dobrej znajomości zagadnień teoretycznych i praktycznych związanych z napromienianiem pacjentek z powodu raka piersi. Dobór zastosowanych metod statystycznych nie budzi moich zastrzeżeń.

W kolejnym rozdziale zestawione są otrzymane wyniki. Przejrzystości prezentacji bogatego materiału sprzyja zarówno graficzne jak i tabelaryczne ujęcie przedstawionych danych liczbowych.

W technice IMRT u 30 pacjentek Autor określił struktury z silną korelacją z całym sercem parametrów charakteryzujących rozkład pochłoniętej dawki promieniowania jonizującego (dawka średnia, objętość V20, dawka maksymalna) jak osierdzie, prawa i lewa komora i wskazał struktury ze słabą korelacją, jak tętnice wieńcowe. Zależności otrzymane dla 11 ocenianych pacjentek w technice elektronowej były podobne. Spośród naczyń wieńcowych najwyższe średnie wartości dawek średnich, objętości V20 i dawek maksymalnych uzyskała gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej (LAD). Autor wykazał, że zarówno w technice IMRT jak i w technice elektronowej niskiemu NTCP obliczonemu dla śmiertelności spowodowanej uszkodzeniem serca w grupie badanej towarzyszyło wysokie ryzyko zaburzeń perfuzji lewej komory co uzasadnia, że dawka średnia i kryterium objętościowe dla całego serca nie oddają ryzyka uszkodzenia poszczególnych jego struktur. Porównując statystyki rozkładu dawki w objętości CTV ($D_{98\%}$, $D_{2\%}$, odchylenie standardowe dawki) pomiędzy techniką IMRT i techniką elektronową w grupie 11 pacjentek Autor potwierdził wyższą jednorodność dawki w objętości CTV w technice IMRT. Jednocześnie jednak w technice IMRT objętości serca napromienione niskimi dawkami V2 i V4 wyniosły 99.9% i 96.8%, podczas gdy w technice elektronowej były one znacząco mniejsze - odpowiednio 29.7% i 23.3%. Powyższej różnicy nie wykazano dla LAD. W piśmiennictwie brakuje opracowań raportujących dawki promieniowania i zależności pomiędzy ich rozkładem w strukturach anatomicznych serca u chorych po lewostronnej mastektomii w technikach IMRT i VMAT. Uzyskane wyniki są więc tym bardziej cenne.

W dyskusji mgr Piotr Mężeński omawiając uzyskane wyniki konfrontuje je z danymi z piśmiennictwa światowego dając dowód głębokiej znajomości zagadnień teoretycznych i praktycznych związanych z tematyką rozprawy. Autor poprowadził dyskusję w sposób staranny i zrozumiały dla czytelnika.

Kolejny rozdział stanowi podsumowanie. Autor zamieścił w nim w sposób opisowy wnioski z przeprowadzonego badania oraz zawarł propozycje kierunków dalszych działań w celu optymalizacji planowania radioterapii u pacjentek po lewostronnej mastektomii. Opisowy sposób prezentacji

wniosków w pracy doktorskiej jest odmienny od zazwyczaj stosowanego, jednak generalnie nie budzi moich zastrzeżeń.

Bibliografia zawiera 95 pozycji obejmujących głównie anglojęzyczne prace. Spośród pozycji piśmiennictwa 44 pochodzą z ostatnich 10 lat, w tym 18 z ostatnich 5 lat. Na podstawie sprawdzenia cytowań wyrywkowo wybranych artykułów mogę przyjąć, że sposób przytaczania danych literaturowych jest poprawny. Moje zastrzeżenia budzi jedynie sposób cytowania pozycji piśmiennictwa 2,3,9,12,13,14,20,38,48 i 51 odbiegający od schematu przyjętego dla pozostałych 85 pozycji. Dodatkowo, poza wykazem piśmiennictwa cenne uzupełnienie rozprawy doktorskiej stanowiłby wykaz użytych w tekście skrótów oraz streszczenie.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że mgr Piotr Mężeński przedstawił rozprawę doktorską dotyczącą istotnego zagadnienia poznawczego i praktycznego oraz wykazał się znajomością tematyki i umiejętnością stosowania metod badawczych. Z obowiązku recenzenta powyżej wskazałem drobne niedociągnięcia, które mają charakter techniczny i w niczym nie umniejszają wysokiej wartości naukowej i praktycznej recenzowanej rozprawy.

Na podstawie dokonanej oceny stwierdzam, że rozprawa doktorska zatytułowana „Dawki otrzymywane przez serce u pacjentek po lewostronnej mastektomii napromienianych techniką IMRT” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i w pełni odpowiada ustawowym wymagom stawianym rozprawom doktorskim. Kandydat do stopnia doktora wykazał się wysoką wiedzą teoretyczną dotyczącą problematyki napromieniania chorych na raka piersi oraz posiadał umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie wniosek o dopuszczenie mgr. Piotra Mężeńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, dn. 22 czerwca 2018 r.