

Prof. dr hab. Julian Malicki
Wielkopolskie Centrum Onkologii
Garbary 15
61-866 Poznań

Poznań, 14.07.2018

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Piotra Mężyńskiego pt. "Dawki otrzymywane przez serce u pacjentek po lewostronnej mastektomii napromienianych techniką IMRT".

Konkluzja

Praca doktorska jw. spełnia wymogi opisane w ustawie o tytule i stopniach naukowych i wnoszę do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Uzasadnienie

Napromienienie serca podczas radioterapii chorych na raka piersi lewej jest istotnym problemem w zakresie ochrony tkanek serca.

Problem nadmiernego napromienienia serca i związanych z tym powikłań wczesnych i późnych jest związany z naturą oddziaływań promieniowania jonizującego z tkankami w organizmie pacjenta. W istocie trudno mówić o nadmiernym napromienieniu serca, gdyż podczas planowania leczenia dąży się do ograniczenia dawek w narządach do wielkości nie powodujących istotnego ryzyka powikłań w narządach zdrowych. Jednak zagadnienie ochrony narządów krytycznych jest trudne. Zwykle nie daje się całkowicie wyeliminować ich ekspozycji na dawkę będącą w pobliżu wartości uznawanych umownie za graniczne, a poza tym narząd krytyczny zwykle otrzymuje różne dawki w różnych fragmentach swojej objętości.

Stosowanie nowoczesnych technik radioterapii, w tym radioterapii z modulowanym natężeniem wiązki (IMRT) ma na celu uzyskanie lepszego rozkładu dawki w tzw. planowanej objętości leczonej (PTV) oraz zmniejszenie dawek w otaczających PTV tkankach zdrowych.

Umieszczenie guza nowotworowego w piersi lewej, a więc po stronie ciała, w której znajduje się serce oraz wykonanie mastektomii stwarza trudne warunki do planowania układów i parametrów wiązek zastosowanych do napromienienia, gdyż serce znajduje się bardzo blisko PTV. Okazuje się, że problemem jest nie tylko sam fakt napromienienia serca, ale istotne znaczenie ma określenie, które struktury serca otrzymały dawki, które mogą wywołać różnego rodzaju uszkodzenia.

Rak piersi pod względem zapadalności stanowi ok. 25% nowotworów złośliwych wśród kobiet. Promieniowanie jonizujące będące podstawą radioterapii oddziałując z tkankami, oprócz efektu zamierzonego jakim jest eradykacja komórek nowotworowych (guza lub komórek rezydualnych pozostałych po chirurgicznym usunięciu guza) prowadzi do powstania uszkodzeń sąsiadujących z PTV tkanek zdrowych. Istotnym elementem klinicznym, dającym potencjalne powikłania jest napromienienie układu naczyniowo-sercowego z powodu bliskości PTV i serca. Powikłania wczesne mogą prowadzić do uszkodzenia zastawek lub



zapalenia osierdzia, natomiast powikłania późne mogą uszkadzać tętnice wieńcowe, mięsień sercowy, a także układ przewodzący.

Interdyscyplinarność radioterapii jako metody leczenia, ale również dyscypliny naukowej polega na tym, że dla pełnego opisu zjawisk potrzebne są badania z zakresu fizyki i biologii, których weryfikacja następuje w klinice. Obliczenie rozkładu dawek, samo w sobie też trudne, musi być następnie zinterpretowane z uwzględnieniem efektów biologicznych, które te dawki wywołują. Dlatego uważam za trafne zastosowanie do obliczonych rozkładów dawek modelu radiobiologicznego pozwalającego obliczyć prawdopodobieństwo NTCP (normal tissue complication probability).

Doktorant podjął się zatem zbadania ważnego z klinicznego i naukowego punktu widzenia zagadnienia jakim jest określenie dawek i miejsc w sercu, które te dawki otrzymały oraz obliczenia prawdopodobieństwa późnych powikłań jakie dawki te mogą wywołać. Dodatkowo doktorant porównał pod tym kątem stosowaną obecnie technikę IMRT ze stosowaną w przeszłości techniką tzw. fotonowo-elektronową.

Szczegółowa analiza pracy doktorskiej

We wprowadzeniu doktorant trafnie podsumowuje stan wiedzy podkreślając trudności związane z koniecznością z jednej strony uzyskania zadanej dawki promieniowania jonizującego w miejscu leczonym przy jednoczesnej ochronie ważnego narządu jakim jest serce.

Głównym celem pracy doktorskiej było określenie dawek w poszczególnych częściach serca u chorych – kobiet po mastektomii, u których zastosowano radioterapię z modulowanym natężeniem wiązki (IMRT). Dodano również zadania dodatkowe, w tym ocenę ryzyka późnych uszkodzeń popromiennych w poszczególnych strukturach serca przy zastosowaniu techniki IMRT oraz porównano rozkłady dawek i prawdopodobieństwa tych uszkodzeń z potencjalnymi, które mogłyby wystąpić, gdyby stosowaną historyczną technikę fotonowo-elektronową.

Cel badań jest ambitny, choć uważam, że cel główny mógłby być lepiej sformułowany – jako cel ogólny zawierający w sobie cele szczegółowe podane przez doktoranta jako zadania dodatkowe – co jest trochę niekonsekwentne – bo te zadania dodatkowe są również ważne i niosą implikacje kliniczne.

Doktorant przeanalizował plany leczenia 30 chorych kobiet (jw.) leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie. U chorych tych zastosowano chemioterapię oraz leczenie operacyjne – mastektomię, a następnie radioterapię IMRT.

Chore napromieniane były do dawki 45 Gy (frakcjonowanie 2,25 Gy dziennie). Stosowano 7-9 wiązek koplanarnych fotonowych 6 MV. Ograniczano w planowaniu (algorytm AAA) dawki w sercu i płucach (str. 32, tabela 2).

W celu oceny dawek w elementach serca, autor zastosował wyodrębnienie struktur według artykułu (poz. 53).

W celu realizacji celów szczegółowych – oceny ryzyka powikłań zastosowano model Lyman-Kutcher-Burman pozwalający na obliczenie NTCP (normal tissue complication probability). Model ten pozwala ocenić prawdopodobieństwo efektu biologicznego ze strony narządu,

który został napromieniony niejednorodną dawką, a więc taką jaka występuje w sercu podczas radioterapii IMRT. Porównanie wartości liczbowych dawek i NTCP wykonano stosując metody statystyczne.

Autor dodatkowo porównał obliczone ryzyka pomiędzy stosowaną przed wprowadzeniem IMRT techniką fotonowo-elektronową – odtwarzając rozkłady dawek dla tej niestosowanej już techniki.

Autor przedstawił wyczerpująco otrzymane wyniki na 37 stronach, a następnie omówił je w dwudziestostronicowym rozdziale. W rozdziale „Wyniki” autor podał rezultaty obliczeń rozkładów dawek oraz prawdopodobieństwa uszkodzeń struktur według zastosowanego modelu radiobiologicznego.

Przedstawiono również graficznie porównanie statystyczne dla grupy badanej - leczonej IMRT z symulowanymi dawkami dla techniki fotonowo-elektronowej – dla całego serca i jego badanych struktur.

Prezentacja wyników nie budzi zastrzeżeń.

W rozdziale „Omówienie” doktorant trafnie omówił problemy z wyróżnieniem struktur serca, gdyż dostępne metody obrazowania słabo je różnicują. Doktorant trafnie zauważa – co wynika w szczególności z jego badań – że efektem zastosowania techniki IMRT są duże objętości struktur serca napromienione małymi dawkami – i jest to w ogólności zgodne z podobnymi wnioskami innych autorów dla różnych lokalizacji i różnych narządów krytycznych.

Doktorant trafnie wyróżnia kategorię powikłań – związaną z tzw. poważnymi epizodami wieńcowymi, których prawdopodobieństwo wystąpienia wzrasta zauważalnie wraz ze wzrostem średniej dawki w sercu. Doktorant także omawia inne prawdopodobne i zależne od dawki powikłania. Znacząca część omówienia zajmuje porównanie dawek i NTCP dla IMRT i historycznej techniki fotonowo-elektronowej.

Opracowanie tego rozdziału oceniam pozytywnie, pomimo że doktorant dyskutując potencjalne efekty kliniczne musiał oprzeć się na danych literaturowych, gdyż celem badań nie były obserwacje kliniczne, a jedynie obliczenia dawek i prawdopodobieństwa późnych uszkodzeń struktur serca. Wskazanie implikacji klinicznych jest istotne dla zrozumienia wagi zagadnienia.

Zamiast wniosków jest półtorastronicowe podsumowanie – nie wymienione w spisie treści. Taki układ jest nieco niestandardowy – gdyż rozdział „Omówienie” należałoby nazwać dyskusją, a podsumowanie zamienić na zwarte wnioski. Biorąc pod uwagę, że istotna jest treść, a nie nazwy rozdziałów nie uważam tego za wadę pracy.

Wnioski z pracy doktoranta – zawarte w posumowaniu są interesujące. Zwłaszcza ten mówiący o niższych dawkach i objętościach objętych określonymi dawkami w strukturach serca przy dawniej stosowanej technice fotonowo-elektronowej niż w IMRT, ale oczywiście kosztem jednorodności dawki w klinicznej objętości leczonej. Zagadnienie to, jak sam doktorant słusznie zauważa, wart jest dalszego badania. Wiadomo, że konformalizacja rozkładu dawek w guzie nowotworowym/PTV odbywa się kosztem wyższych dawek w tkankach położonych dalej od guza, ale „cena”, którą trzeba zapłacić za zwiększenie prawdopodobieństwa wyleczenia jest „płacona” zwykle w narządach leżących dalej od miejsca leczonego, a nie w bezpośrednim sąsiedztwie. Ten element badań doktoranta niesie ważne aspekty nowości i zasługuje na podkreślenie.

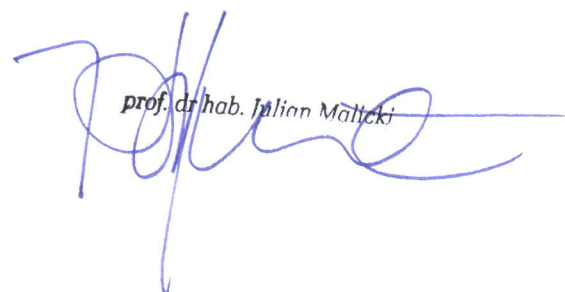
Ciekawym spostrzeżeniem jest powiązanie dawek w niektórych strukturach z dawkami w całym sercu – co wynika z budowy anatomicznej, jak i stosowanych układów wiązek. Taki wniosek uzasadnia podejmowanie niezależnej optymalizacji dawek w tych strukturach i w całym sercu – a więc ma istotne implikacje praktyczne.

Pozostałe wnioski doktoranta mają charakter praktyczny, mówiąc, że obliczanie i ocena dawek w całym sercu i na poziomie dawki 20 Gy jest zbytnim uproszczeniem i nie daje pełnej wiedzy o możliwych powikłaniach. Warto, jak twierdzi autor, ocenić dawki w poszczególnych strukturach serca i ocenić ryzyko powikłań z nimi związanych oddzielnie.

W podsumowaniu na końcu znalazła się rekomendacja – że warto oprócz całego serca wyznaczać dawki w ważnych z punktu widzenia ryzyka zaburzeń perfuzji strukturach takich jak lewa komora i LAD. Mam wątpliwości czy sformułowanie jest właściwe – raczej wskazałbym, że doktorant wykazał, iż w grupie badanej wystąpiły w tych strukturach określone dawki i NTCP, które ze względu na udokumentowane w literaturze ryzyko zaburzeń perfuzji wskazują na potrzebę oznaczeń dawek w tych strukturach.

Zastosowana przez doktoranta metodyka badań jest poprawna. Badania zostały przeprowadzone starannie.

Bibliografia jest napisana zbyt małą czcionką. Inne uchybienia formalne i edytorskie nie mają większego znaczenia.



prof. dr hab. Julian Malicki