

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki

Poznań, 09.11.2015 r.

Recenzent pracy doktorskiej

Lek. med. Agnieszka Namysł – Kaletka

RECENZJA

rozprawy doktorskiej **Lek. med. Agnieszka Namysł – Kaletka**

***pt. „Ocena ruchomości międzyfrakcyjnej w trakcie radioterapii
u chorych na raka żołądka i wyznaczenie marginesów dla
planowej objętości leczonej.”***

1. Wprowadzenie

Opracowania recenzji rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Agnieszki Namysł – Kaletki, która jest pracownikiem Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach podjąłem się z przyjemnością. Spowodowane to było tym, że tematyka pracy przedstawionej do recenzji zawiera w sobie zarówno elementy oceny klinicznej jak i oceny fizyczno-geometrycznego procesu napromieniania raka żołądka. Radioterapia, a właściwie chemio-radioterapia jest coraz częściej stosowana w interdyscyplinarnym podejściu terapeutycznym w tym nowotworze.

Należy podkreślić fakt, że zagadnienie pracy doktorskiej podjęty przez autorkę w piśmiennictwie światowym, a zwłaszcza polskim jest podejmowany względnie rzadko. Prawdopodobną przyczyną tego może być wbrew pozorom trudność w przeprowadzeniu wspomnianych badań, co jest związane z dużym nakładem pracy oraz wymaga bardzo dużej staranności zarówno ze strony głównego badacza jak również zespołu fizyków medycznych oraz techników-elektrodiologów. Powyższe wspomniane elementy można oczywiście odnaleźć w pracy doktorskiej Agnieszki Namysł-Kaletki.

Lekarz medycyny Agnieszka Namysł – Kaletka zajęła się istotnym nowotworem jakim w populacji naszego kraju jest rak żołądka. Wspomnieć należy, że rak żołądka jest jednym z najczęściej diagnozowanym nowotworem górnego odcinka przewodu pokarmowego. Radioterapia, a zwłaszcza kojarzona z leczeniem cytostatykami niestety jest związana ze znaczącym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony szeregu narządów znajdujących się w pobliżu objętości tarczowej. Ponadto zauważono, że zarówno objętość tarczowa (łoża pooperacyjna + węzły chłonne) jak i zdrowe narządy charakteryzuje duża ruchomość występująca w trakcie poszczególnej sesji napromieniania jak i pomiędzy frakcjami. Dodatkowo na powyższe nakłada się niedokładność wynikająca z różnic w pozycjonowaniu chorego, która ma miejsce każdego napromienianego dnia. Z tego też względu ocena tych wszystkich składowych jest bardzo istotnym elementem realizacji procesu leczenia z udziałem napromieniania. W tym miejscu podkreślić należy fakt, że wyniki analiz jakie przeprowadziła autorka w oczywisty sposób mogą przełożyć się na wyniki leczenia w grupie chorych u których zastosowano radiochemioterapię w przebiegu raka żołądka. Powyższe ma niewątpliwie bardzo istotne znaczenie kliniczne.

Wraz z poprawą możliwości technologicznych dostarczania dawki w trakcie napromieniania stosowanie tej formy leczenia raka żołądka stało się w stopniu obarczone

ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych, niemniej między innymi składowa związana z błędami geometrycznymi może powyższe ryzyko zwiększać a równocześnie obniżać ryzyko wystąpienia niepowodzenia loko-regionalnego.

Niestety napromienianie okolicy jamy brzusznej zawsze stanowi wyzwanie dla onkologa radioterapeuty. Z tego też powodu jakakolwiek poprawa jakości dostarczania dawki promieniania może mieć ogromne znaczenie kliniczne. Z jednej strony precyzyjne dostarczenie dawki w objętość targetu może przyczynić się do utrzymania zakładanego odsetka kontroli nowotworu. Z drugiej strony precyzyjne napromienianie może znacząco ograniczyć ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych. Niestety radioterapia raka żołądka niesie oba wspomniane wyzwania. Z tego też względu poznanie własnych ograniczeń i skonfrontowanie ich z wiodącymi ośrodkami światowymi jest koniecznym warunkiem tego aby wykorzystać w jak najlepszy sposób posiadane zasoby w radioterapii. Właśnie takiego naukowego a zarazem mającego bezpośredniego przełożenia na praktykę kliniczną zadania podjęła się autorka. W tym miejscu należy podkreślić, że analiza zaprezentowana w cyklu trzech prac przedstawionych do recenzji została oparta na solidnym materiale badawczym jaki niewątpliwie stanowią dane pochodzące z jednego ośrodka onkologicznego o utrwalonej pozycji naukowej. Jest to o tyle ważne, że przeprowadzenie takiej analizy wymaga nakładu dużej ilości pracy, dobrej organizacji pracy zespołu, a co ważniejsze wzięcie odpowiedzialności za otrzymane wyniki i płynące z nich wnioski, które mogą stać się wskazówkami dla leczenia wielu chorych z rakiem żołądka.

Należy podkreślić, że rak żołądka należy do tych nowotworów, których wyniki leczenia oceniane wskaźnikiem przeżyć 5-letnich uległy na przestrzeni ostatnich dekad relatywnie niewielkiej poprawie. Niemniej jednym z osiągnięć współczesnej onkologii jest interdyscyplinarne podejście do leczenia raka żołądka, gdzie swoje miejsce obok podstawowej formy terapii jaką jest leczenie operacyjne zajmuje obecnie również chemioterapia i radioterapia. Między innymi lepsze poznanie biologii raka żołądka oraz rozwój technik radioterapii raka żołądka umożliwił zastosowanie w sposób bardziej efektywny radioterapii w grupie chorych z tym rozpoznaniem.

2. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. *„Ocena ruchomości międzyfrakcyjnej w trakcie radioterapii u*

chorych na raka żołądka i wyznaczenie marginesów dla planowej objętości leczonej.” Zawartość merytoryczna pracy doktorskiej przedstawionej do recenzji obejmuje trzy publikacje oryginalne:

Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

- Agnieszka Namysł-Kaletka, Wydmański J, Hawrylewicz L, Bodusz D, Kaniszewska-Dorsz Z. Ocena błędów ułożenia chorych na raka żołądka w trakcie pooperacyjnej radiochemioterapii. *Onkologia i radioterapia* 2011;1:14-19.
- Agnieszka Namysł-Kaletka, Wydmański J, Tukiendorf A, Bodusz D, Leszczynski W, Kawczynski R, Grabinska K, Polanowski P. Wpływ międzyfrakcyjnej ruchomości na marginesy w radioterapii raka żołądka. *Br J Radiol.* 2015 Apr;88(1048):20140610. doi: 10.1259/bjr.20140610. Epub 2015 Feb 10.
- Agnieszka Namysł-Kaletka, Andrzej Tukiendorf, Jerzy Wydmański. Wyznaczenie metodą van Herka, Strooma oraz ICRU marginesów dla planowanej objętości leczonej u chorych na raka żołądka. *Onkologia i radioterapia* 2015, przyjęta do druku.

Pierwszy oraz ostatni z zamieszczonych artykułów zostały opublikowane w czasopiśmie polskojęzycznym *Onkologia i Radioterapia*, które nie posiada Impact Factor, a indeks KBN wynosił w 2011 roku 5 punktów, a w 2015 roku (prognozowany) 5 punktów. W mojej ocenie publikacje w czasopismach w języku polskim mają swoją wartość chociażby z tego względu, że względnie łatwo docierają do środowiska onkologów polskich. Jednocześnie zaletą cytowanych publikacji jest jednak to, że posiadają odpowiednik w języku angielskim i tym sposobem mogą dotrzeć w ograniczonej formie do grupy klinicystów spoza Polski.

Natomiast wiodącym artykułem z punktu widzenia znaczenia naukowego jest opublikowany w czasopiśmie *British Journal of Radiology* które posiada impact factor 2.02 (2014 rok).

3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej:

Wstęp pracy i cele pracy

Rozprawę doktorską ujęto w 3 publikacjach oryginalnych dotyczących oceny ruchomości międzyfrakcyjnej w trakcie radioterapii raka żołądka. We wszystkich pracach

przystawionych do recenzji lekarz medycyny Agnieszka Namysł-Kaletka jest pierwszym autorem.

Analizując zbiorczo przedstawione publikacje w mojej ocenie autorka we wprowadzeniu przedstawiła podstawowe informacje dotyczące epidemiologii raka żołądka, a w dalszym etapie wiadomości dotyczące aktualnego stanu wiedzy w odniesieniu do metod pomiarowych niedokładności geometrycznych występujących w trakcie procesu napromieniania.

W mojej ocenie wspomniane zagadnienia zostały przedstawione w sposób logiczny a zarazem wyczerpując powyższe zagadnienie pod względem merytorycznym.

Jednym z celów pracy doktorskiej była ocena ruchomości między frakcyjnej w trzech płaszczyznach: bocznej, przednio-tylnej oraz cranio-caudalnej na podstawie zdjęć portalowych oraz zdjęć opartych na systemie 2D-2D kV, a także wyliczanie marginesu dla PTV na podstawie trzech sposobów obliczeń: na wzorze van Herka, Strooma oraz zgodnie z zaleceniami Raportu 62 Międzynarodowej Komisji Radiologicznej ds. Jednostek i Pomiarów (ICRU). W badanym materiale dokonano również oceny porównawczej przedstawionych metod. Kolejnym celem pracy doktorskiej była analiza wpływu czasu na ruchomość międzyfrakcyjną.

Materiał i Metoda

W pierwszym artykule autorka dokonała analizy w oparciu o materiał obejmujący chorych na raka żołądka, u których wykonano ocenę weryfikacji ułożenia za pomocą 94 zdjęć portalowych w trakcie pooperacyjnej radiochemioterapii przed pierwszą frakcją radioterapii w dwóch projekcjach (kąt 0 i 90 stopni). Następnie dokonano oceny przesunięć w trzech płaszczyznach: bocznej, cranio-caudalnej oraz przednio-tylnej.

W drugiej publikacji materiał zawierał 1284 pomiarów przesunięć międzyfrakcyjnych za pomocą weryfikacji kV u chorych, u których zastosowano radykalną przed- lub pooperacyjną radiochemioterapię. Skojarzoną radiochemioterapię zastosowano u chorych w stopniu zaawansowania T2-4N0M0 i T1-4N1-3M0. Chorych napromieniano na obszar łoża po żołądka lub żołądek z marginesem oraz regionalny układ chłonny tj. węzły chłonne okołożołądkowe, okołodzwiernikowe, nadtrzustkowe, pnia trzewnego, węzły śledziony, węzły wątroby oraz trzustkowo – dwunastnicze dawką frakcyjną 1,8 Gy do dawki całkowitej 45 Gy. Przed każdą frakcją radioterapii dokonano oceny przesunięć na podstawie zdjęć kV. Na podstawie otrzymanych przesunięć wyliczono marginesy dla PTV na podstawie wzoru van Herka oraz oceniono wpływ czasu trwania radioterapii na

ruchomość międzyfrakcyjną.

W trzeciej pracy na podstawie uzyskanych przesunięć obliczono błędy systematyczne oraz randomowe w podanych osiach oraz wyliczono marginesy według wzorów: van Herka ($2,5\sum + 0,7\sigma$), a także zalecanych przez protokół ICRU 62 ($\sum + 0,7\sigma$), gdzie $\sum$ oznacza kwadrat odchylenia standardowego dla błędów systematycznych a σ kwadrat odchylenia standardowego dla błędów randomowych.

Wyniki

Na podstawie oceny zdjęć portalowych średnie wartości przesunięć i odchylenia standardowe wyniosły odpowiednio dla osi CC 5,8mm (SD $\pm$ 4,0mm), LL 2,6mm (SD $\pm$ 2,4mm) oraz w osi AP 2,0mm (SD $\pm$ 2,6mm). W badanej grupie odsetek przesunięć powyżej 1 cm wyniósł w osi CC 15%, w osi LL 1% oraz w osi AP 2%. Przesunięcia w zakresie 5÷10mm stwierdzono w 22% pomiarów w osi CC, 13% w osi LL oraz 6% w osi AP.

Dokonując oceny przesunięć opartych na systemie 2D-2D obliczone marginesy wynikające z ruchomości międzyfrakcyjnej na podstawie wzoru van Herka, Strooma oraz ICRU wyniosły one odpowiednio 9mm, 7mm oraz 6mm w osi bocznej, 16mm, 14mm, 11mm w osi cranio-caudalnej oraz 8mm, 7mm, oraz 5mm w osi przednio-tylnej. Odnotowano, że najmniejszy odsetek przesunięć, które wyniosły więcej niż wyliczony margines stwierdzono w metodzie van Herka. W trakcie trwania radioterapii zaobserwowano znamienne zwiększanie przesunięć w osi LL o 0,0034cm/dzień oraz zmniejszenie w osi cranio-caudalnej o 0,0058cm/dzień.

Wnioski

Autorka w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej zawarła 3 publikacje oryginalne, które charakteryzuje wysoki poziom warsztatu naukowego, spójność tematyczna oraz logiczne i mające daleko idące wnioski praktyczne.

Na podstawie badanego materiału zalecanym marginesem dla ośrodków pozbawionych możliwości codziennej weryfikacji ułożenia chorego pozostaje margines wyznaczony według wzoru van Herka. Powinien być on asymetryczny i wynosić 9mm w osi bocznej, 16mm w osi cranio-caudalnej oraz 8 mm w osi przednio-tylnej.

Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lek. med. Agnieszka Namysł – Kaletka pt. *„Ocena ruchomości międzyfrakcyjnej w trakcie radioterapii u chorych na raka żołądka i wyznaczenie marginesów dla planowej objętości leczonej”* jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym weryfikującym potrzebę zbadania ruchomości mającej miejsce w trakcie procesu napromieniania u chorych na raka żołądka.

Praca jest cennym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy w tym zakresie dokonanej na gruncie populacji polskiej leczonej w czołowym polskim ośrodku onkologicznym.

Rozprawa spełnia tym samym kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

Z formalnego punktu widzenia należy uznać, że zarówno liczba, tematyka oraz ocena merytoryczna publikacji spełnia wymagania jakie są stawiane rozprawie doktorskiej.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Naukowej – Komisji ds. Przewodów Doktorskich Centrum Onkologii Instytut w Warszawie o dopuszczenie doktorantki lek. med. Agnieszki Namysł – Kaletki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

647 381
Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki
specjalista radioterapii onkologicznej
specjalista medycyny paliatywnej
tel. 607-638-442