

Prof. dr hab. n.med. Sergiusz Nawrocki

Katedra Onkologii

Wydział Lekarski, Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Email: sergiusz.nawrocki@uwm.edu.pl

Olsztyn, 04 grudnia 2020 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Eweliny Gruszczyńskiej na stopień doktora pt. *Biopsja przekroczoła pod kontrolą fuzji obrazów MRI i TRUS jako przygotowanie do ogniskowego napromieniania gruczołu krokowego* wykonaną pod kierunkiem dr. hab. n. med. Pawła Kukołowicza, prof. nadzw NIO-PIB i przy pomocy promotora pomocniczego Dra Mateusza Dąbkowskiego.

Rak gruczołu krokowego jest obecnie obok raka płuca najczęściej rozpoznawanym wśród mężczyzn nowotworem złośliwym w krajach rozwiniętych. W odróżnieniu od szeregu nowotworów złośliwych w wielu przypadkach przebiega stosunkowo łagodnie stąd w jego leczeniu szczególnie istotne jest rozwijanie skutecznych metod leczenia małoinwazyjnego czego przykładem są zabiegi laparoskopowe, chirurgia robotowa lub SBRT. W tym kontekście recenzowana przeze mnie rozprawa Eweliny Gruszczyńskiej stanowi bardzo aktualną klinicznie i praktyczną próbę odpowiedzi na niektóre z nurtujących nas pytań w zakresie jednej z eksperymentalnych metod leczenia miejscowego jaką jest ogniskowa brachyterapia (BRT) gruczołu krokowego. W przeciwieństwie do standardowej BRT, która polega na napromienianiu samodzielnym lub w skojarzeniu z EBRT całego gruczołu krokowego jednorodną wysoką dawką, ogniskowa BRT ma na celu ograniczenie wy-

sokiej dawki promieniowania do części objętości prostaty, w której na podstawie diagnostyki obrazowej znajduje się obszar zmienionej nowotworowo tkanki.

Oceniana praca doktorska ma formę tradycyjnej monografii, liczy 108 stron.

Celem jaki postawiła sobie doktorantka była analiza wyników przekroczonej biopsji fuzyjnej stercza wraz z określeniem liczby chorych, którzy mogliby zostać zakwalifikowani do leczenia ogniskowego zgodnie z protokołem Zakładu Brachyterapii NIO-PIB oraz porównanie rozkładów dawki uzyskanych podczas napromieniania całego gruczołu krokowego z rozkładem otrzymanym podczas symulacji leczenia ogniskowego. Symulacja leczenia ogniskowego i porównawcza analiza dozymetryczna miała z kolei na celu określenie ewentualnego zysku terapeutycznego z ogniskowej BRT. Uzasadnieniem tak postawionego celu, a raczej dwóch celów powiązanych ze sobą, jest niewielka ilość doniesień na temat wyników (skuteczności i powikłań) ogniskowej brachyterapii gruczołu krokowego.

Materiał do badań doktorantki stanowiły retrospektywne dane z dokumentacji 102 chorych, których poddano biopsji przekroczonej z fuzją obrazów MRI-USG. Na podstawie analizy wyników biopsji i dostępnych danych klinicznych doktorantka wyodrębniła grupę 32 chorych, którzy spełnili kryteria dla leczenia ogniskowego i dla 26 z tych chorych przygotowała plany leczenia ogniskowego które porównała pod kątem rozkładów dawki w narządach krytycznych z planami standardowej BRT, którą chorzy byli leczeni w rzeczywistości.

Rozprawa została poprzedzona wstępem, w którym w sposób przejrzysty doktorantka opisuje epidemiologię, podstawy diagnostyki i ogniskowe leczenie chorych na raka gruczołu krokowego. Wstęp jest zwięzły ale wyczerpujący problematykę pracy i dobrze wprowadza w zasadniczą część rozprawy.

Na uwagę zasługuje ciekawy i oryginalny pomysł na metodę jaką wybrała doktorantka chcąc zrealizować postawione cele pracy. Polegał on na wykonaniu wirtualnego badania klinicznego, w którym doktorantka zakwalifikowała do leczenia eksperymentalną metodą - ogniskową BRT chorych na podstawie analizy wyników biopsji fuzyjnej i danych klinicznych. Wirtualne badanie kliniczne polegało na porównaniu rzeczywistych rozkładów dawki jakim byli leczeni chorzy z rozkładami z symulowanego ogniskowego leczenia eksperymentalnego. Doktorantce udało się zrealizo-

wać cele badania i dzięki temu określić zysk dozymetryczny jaki jest możliwy do osiągnięcia po zastosowaniu BRT ogniskowej w porównaniu do standardowej BRT.

W większości wnioski jakie wysunęła doktorantka są prawidłowe. Potwierdzają one, że biopsja fuzyjna jest skutecznym narzędziem do kwalifikacji chorych do leczenia ogniskowego BRT oraz wskazują na istotny statystycznie zysk dozymetryczny dla cewki moczowej, pęcherza moczowego i odbytnicy.

Mam pewne wątpliwości czy w ostatecznych wnioskach powinien znaleźć się postulat (wniosek nr 5) zmniejszenia marginesu w celu zapewnienia większego zysku z leczenia ogniskowego. Czy postulat ten wynika z dogłębnej analizy niepewności wyznaczenia obszaru tarczowego (tabela 13) i dyskusji literatury? Ja nie znalazłem wystarczających argumentów do zmniejszenia marginesów z protokołu NIO-PIB na podstawie przedstawionych przez doktorantkę danych. Co ma na myśli doktorantka pisząc o postulowanych zmianach w przygotowaniu i przeprowadzeniu leczenia, które miały by zapewnić większy zysk z leczenia ogniskowego? Samo zmniejszenie objętości GTV-PTV jak wykazała doktorantka niewątpliwie prowadzi do zysku dozymetrycznego ale zysk terapeutyczny jest pojęciem zawierającym w sobie nie tylko zmniejszenie ryzyka powikłań ale również utrzymanie lub podwyższenie prawdopodobieństwa kontroli miejscowej i odległej (przerzutowania). Z tego względu ogniskowa BRT jest metodą eksperymentalna bo cały czas zbyt mało wiemy o jej skuteczności w kontekście kontroli miejscowej i odległej (prawdopodobieństwo rozsiewu procesu nowotworowego). Dlatego byłbym ostrożny ze zmniejszaniem marginesów dodanych do GTV bez przeprowadzenia realnego badania klinicznego z kilkuletnią oceną wyników (powikłań, kontroli biochemicznej, miejscowej i odległej).

Do mocnych stron ocenianej pracy należą: aktualny i ważny z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej i epidemiologii temat i cel pracy, dobranie oryginalnej i bezpiecznej dla pacjentów metodologii, jasny i zwięzły sposób przedstawienia wyników, rzeczowa i aktualna dyskusja otrzymanych wyników w kontekście dostępnych opublikowanych danych. Za szczególnie wartościowe uważam ilustracje pracy licznymi rycinami, które są cennym uzupełnieniem tekstu i tabel i wskazują na znajomość zagadnienia przez doktorantkę i stanowią cenny materiał dydaktyczny dla osób zajmujących się brachyterapią gruczołu krokowego.

Do słabszych szczegółowych punktów pracy zaliczyłbym: (1) tytuł, który nie do końca koresponduje z celami i wnioskami z pracy sugerując, iż głównym tematem pracy jest biopsja przekroczowa pod kontrolą fuzji obrazów a pomija drugi cel pracy jakim była analiza planów rzeczywistych standardowej BRT i wirtualnego leczenia ogniskowego. (2) w metodologii brakuje mi jasnej informacji jaki był wkład doktorantki w procesie przeprowadzenia biopsji sterowanej fuzją obrazów MRI/US. Z dyskusji wynika, że doktorantka nie tylko analizowała retrospektywnie wyniki biopsji ale brała czynny udział w jej przeprowadzaniu co niewątpliwie pozwoliło jej na ciekawą dyskusję aspektów technicznych biopsji ale nie znalazło odzwierciedlenia w opisie metodyki pracy. (3) nie do końca jasny jest dla mnie sposób selekcji pacjentów dla których wykonano wirtualne plany leczenia ogniskowego. Z tekstu pracy i diagramów wynika, że kryteria kliniczne i „geograficzne” spełniło 32 pacjentów podczas gdy plany wykonano dla 26 (w dwóch przypadkach nie wykonano z powodów technicznych). Co się stało z 4 brakującymi przypadkami? Co oznaczają powody techniczne w 2 przypadkach?

Mam nadzieję, że moje powyższe uwagi krytyczne będą przydatne w przyszłości (publikacja wyników pracy? Modyfikacja protokołu ogniskowej BRT?).

Niezależnie od powyższych drobnych uwag krytycznych uważam, że praca doktorska mgr Eweliny Gruszczyńskiej potwierdza, że doktorantka ma umiejętność stawiania aktualnych ciekawych i istotnych klinicznie pytań badawczych, potrafi dobrać adekwatne narzędzia metodologiczne do ich weryfikacji, zrealizowała postawione cele badawcze, przeprowadziła ciekawą dyskusję uwzględniającą aktualne piśmiennictwo i potrafiła wyciągnąć właściwe wnioski.

W związku z tym wnioskuję o pozytywną ocenę rozprawy i dopuszczenie autorki mgr Eweliny Gruszczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Sergiusz Nawrocki