

Kraków, 14.06.2021 r.

dr hab. Renata Kopeć, prof. IFJ PAN
Instytut Fizyki Jądrowej PAN
ul. Radzikowskiego 152
31-342 Kraków

Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr Anny Grzelec
p.t.

Wiarygodność oceny rozkładu dawki w odbytnicy i pęcherzu moczowym u pacjentów napromienianych z powodu nowotworu gruczołu krokowego

Nowotwór gruczołu krokowego jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem wśród mężczyzn w Polsce. Ryzyko zachorowania wzrasta jednak wraz z wiekiem i dotyczy głównie mężczyzn w wieku 65-70 lat. W tej grupie wiekowej nowotwór gruczołu krokowego jest najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn. Podstawową metodą leczenia raka prostaty jest leczenie radykalne tj. z zamiarem wyleczenia choroby. Najczęściej stosuje się leczenie chirurgiczne lub radioterapię. Wskazuje się na podobną skuteczność obu metod leczenia. W przypadku radioterapii raka gruczołu krokowego można stosować teleradioterapię (najczęściej stosuje się technikę IMRT). Rozwój technik napromieniania wiązkami zewnętrznymi pozwala obecnie na podanie w obszar PTV (Planning Target Volume) wysokich jednorodnych dawek rzędu 75-80 Gy (przy dawce frakcyjnej 2 Gy). Kolejną metodą radioterapeutyczną stosowaną w przypadku nowotworu gruczołu krokowego jest brachyterapia, tj. za pomocą źródeł promieniowania (zazwyczaj ^{192}Ir) wprowadzanych za pomocą czasowych aplikatorów w obszar guza. Można również łączyć obydwie metody.

Gruczoł krokowy jest organem ruchomym. W jego pobliżu znajdują się organy krytyczne również mogące znacząco zmieniać swoje położenie i objętości, są to w szczególności odbytnica i pęcherz moczowy. Ponieważ to właśnie uszkodzeń tych organów dotyczą późne popromienne powikłania radioterapii nowotworu gruczołu krokowego, zagadnienia prawidłowego zaplanowania dawek i ocena analizy ich wiarygodności zarówno na obszar tarczowy, jak i organy krytyczne stanowią podstawowy problem podczas napromieniania.

Rozprawa doktorska pani mgr. Anny Grzelec wpisuje się w powyższe zagadnienie. Praca powstała w oparciu o wyniki zebrane przez Autorkę w Zakładzie Fizyki Medycznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. Promotorem rozprawy jest pan dr hab. Paweł Kukołowicz, kierownik Zakładu Fizyki Medycznej i profesor w Narodowym Instytucie Onkologii.

Autorka dysponując skanami tomograficznymi wykonanymi za pomocą tomografu jezdnego umieszczonego w pomieszczeniu terapeutycznym w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach mogła w sposób precyzyjny określić dzienne zmiany położenia odbytnicy i pęcherza moczowego podczas sesji terapeutycznych. Podjęta przez Autorkę



analiza dotycząca wiarygodności oceny dawki podczas planowania leczenia, w odniesieniu do późniejszych zmian anatomicznych występujących w trakcie całego procesu leczenia, jest bardzo istotnym zagadnieniem. Wątpliwości może budzić stosunkowo mała liczba pacjentów poddanych analizie (9), jednak analizowana liczba skanów: 213 (dla pacjentów 1 do 9 wykonano odpowiednio 25, 21, 29, 29, 23, 27, 17, 18 i 24 tomografii) jest w mojej opinii materiałem, który można było z powodzeniem poddać szczegółowej analizie. Praca ma charakter eksperymentalny i obliczeniowy. Analizy dokonano w oparciu o zebrane dane oraz dostępne modele wystąpienia uszkodzeń popromiennych, NTCP (ang. *Normal Tissue Complication Propability*).

Rozprawa doktorska ma klasyczny układ. Zaczyna się streszczeniem w języku polskim i angielskim. Ze względu na błędy w układzie pracy trudno się doliczyć właściwej liczby rozdziałów. Na końcu pracy znajduje się biografia oraz spisy tabel i rycin. Niestety już na poziomie streszczenia i spisu treści Autorka nie ustrzegła się licznych błędów zarówno redakcyjnych, jak i edytorskich. W pracy znajdują się dwa rozdziały drugie, ponadto w pracy brakuje numeracji rozdziałów od 7 do 9, również podrozdziały nie są konsekwentnie numerowane, np. w rozdziale 2 mamy podrozdziały 2.1, 2.2, 1.2, 1.3. Podrozdziały w rozdziałach 3 i 4 rozpoczynają się od odpowiednio 3.2 i 4.2. Brakuje rozdziału 3.7. Brakuje również numeracji części stron.

Dwa początkowe rozdziały „Wstęp” oraz „Radioterapia w leczeniu pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego” nawiązuje do tematyki pracy, w tym w szczególności do stosowanych technik napromieniania, schematów frakcjonacji, klinicznej klasyfikacji odczynów popromiennych oraz modelowania prawdopodobieństwa wystąpienia uszkodzeń popromiennych. Rozdział ten w sposób właściwy wprowadza w tematykę pracy i klarownie wyjaśnia stosowane w radioterapii gruczołu krokowego techniki. Niemniej Autorka nie ustrzegła się szeregu uchybień. Znajdują się w nim nieliczne błędy gramatyczne: np. Wstęp, str. 7: „Wskaźnik 5-letnich przeżyć dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2008-2010 wynosiła 75,8%” (nie zgadza się rodzaj, powinno być „wynosił”), jak również merytoryczne. Przykładowo na stronie 9 znajdujemy stwierdzenia: „Ocena stopnia zaawansowania, w postaci stopnia w klasyfikacji TNM (*Tumor, Nodulus, Metastasis*) umożliwia właściwy wybór dalszych metod leczenia, do których należą prostatektomia radykalna, chemioterapia, hormonoterapia oraz terapia promieniowaniem (brachyterapia i radioterapia).” oraz „Podstawowymi metodami leczenia radykalnego są radioterapia, chirurgia i brachyterapia.” W powyższych stwierdzeniach brachyterapię traktuje się jako oddzielną od radioterapii metodę, podczas gdy w radioterapii w celu dostarczenia dawki promieniowania do objętości guza, można wykorzystać jedną z metod:

- teleradioterapię – napromienianie wiązkami zewnętrznymi;
- brachyterapię - napromienianie ze źródła umieszczanego w jamie ciała lub tkance (zazwyczaj za pomocą aplikatorów) w bezpośrednim sąsiedztwie guza.

Zatem brachyterapia obok teleradioterapii jest jedną z metod radioterapeutycznych.

Ponadto w rozdziale „Radioterapia w leczeniu pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego” na stronie 14 ostatni akapit dotyczy metod stosowanych w pracy, podczas gdy znajduje się on w teoretycznym wprowadzeniu do pracy. W rozdziale tym znajdziemy również szereg kolokwializmów. Przykładowo na str. 15 jest napisane: „Brachyterapię w leczeniu raka stercza można stosować jako samodzielną metodę leczenia bądź w formie podwyższenia dawki po



leczeniu wiązkami zewnętrznymi.” (Sformułowanie „w formie” należałoby zastąpić np. „w celu”). Moje wątpliwości w tym rozdziale budzi również wyprowadzenie koncepcji jednorodnej dawki równoważnej, EUD (ang. *Equivalent Uniform Dose*), przy powołaniu się jedynie na A. Niemierko, *Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose*, Medical Physics, 24(1):103-10, 1997. W cytowanej pracy nie znajdziemy proponowanej formy zapisu jednorodnej dawki równoważnej. Jest to koncepcja wielokrotnie cytowana, rozwijana i uszczegółowiona w późniejszych pracach. Dodatkowo w zapisie wzoru na EUD (wzór numer 7) znajdujemy błąd w zapisie (nawias znajduje się w złym miejscu). Te nieścisłości nie zmieniają faktu, że rozdziały teoretyczne bardzo dobrze wprowadzają niezbędne pojęcia i są pomocne w zrozumieniu metodyki pracy.

Kolejne rozdziały dotyczą bezpośrednio badań i analiz wykonanych przez Autorkę. Skany tomograficzne wykonywane bezpośrednio przed napromienianiem nowotworu gruczołu krokowego (w pozycji terapeutycznej) pozwoliły Autorce na obliczenie rzeczywistych rozkładów dawek w odbytnicy i pęcherzu moczowym. Ocena zmian anatomicznych odbytnicy i pęcherza moczowego oraz wpływ zmian na oszacowanie dawki w narządach krytycznych były głównym celem pracy. Ponadto Autorka szacowała ryzyko wystąpienia uszkodzeń popromiennych. W tym celu analizowała skany CT dla grupy 9 pacjentów leczonych w ŚCO technikami teleradioterapeutycznymi: IMRT lub 3D-CRT.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka przedstawiła przebieg badania. Rozdział został starannie opracowany pod względem edytorskim, aczkolwiek znalazły się w nim zarówno drobne nieścisłości, przykłady użycia języka potocznego, jak również braki. Na str. 30 w schemacie postępowania znajduje się zdanie: „Weryfikacja ułożenia pacjenta w oparciu o tomografię wykonaną przed seansem terapeutycznym. Obrazy nakładano na gruczoł krokowy.” Czy obrazy mogą zostać nałożone na gruczoł krokowy? Co ciekawe na stronie 36 Autorka uszczegóławia: „W wykonanym badaniu obrazy nakładano na gruczoł krokowy (dopasowywano gruczoł krokowy zarejestrowany na obrazach do planowania leczenia i na obrazach uzyskanych z użyciem tomografu jezdnego).” Kolejnym przykładem powtórzenia - oprócz wspomnianego wyżej przykładu - jest opis wykonania tomografii „W celu wykonania tomografii, należało wykonać obrót stołu z pacjentem o 180 stopni.” (str. 32). Opis ten powtarza się również na stronie 35, gdzie następuje sprecyzowanie, iż rotacja dotyczy ruchu translacyjnego: „Tomograf jezdny posiada możliwość ruchu translacyjnego okola tomografu. W celu wykonania tomografii, pacjent był układany na stole terapeutycznym w pozycji terapeutycznej. Następnie stół był obracany o 180°.” Tendencja do powtarzania przebiegu badania w kilku miejscach tego samego rozdziału może świadczyć o braku przemyślanego układu pracy. Autorka dokonuje powtórzeń opisów czasem nawet 3-4 krotnie w pracy. Na stronie 32 znajduje się sformułowanie „wykonywano tomografię” (w domyśle wiemy, iż chodzi o komputerową).

Jednak największym uchybieniem w recenzowanej pracy jest brak dokładnego opisu metodyki obliczenia NTCP w rozdziale „Materiał i metody”. W jaki sposób Autorka posługiwała się modelami radiobiologicznymi? Po wskazaniach literaturowych i analizie pracy należy sądzić, iż użyto modeli z prac: G. Defraene i in. *The benefits of including clinical factors in rectal normal tissue complication probability modeling after radiotherapy for prostate cancer*, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 82(3):1233-1242, Elsevier, 2012. oraz P. Mavroidis i in. *Fitting NTCP models to bladder doses and acute urinary symptoms during postprostatectomy radiotherapy*, Radiation Oncology, 13:17, 2018. (numerowanych w pracy jako 50 i 51). Jednak, jak już wspomniałam we wstępie teoretycznym, Autorka powołuje się na pracę

Niemierko oraz wzór dawki EUD z błędnym umiejscowieniem nawiasu. Mniej istotny jest brak odnośnika w tabeli 10: „wg. Mavroidis” (analogiczny jest w tabeli nr 9). Dodam jeszcze, iż pewne wskazania na temat sposobu w jaki Autorka wyliczała NTCP znajdują się dopiero w rozdziale „Dyskusja”: Cytuję „W mojej pracy prawdopodobieństwo wystąpienia uszkodzeń narządów krytycznych NTCP zostało obliczone przy pomocy modelu LKB z uwzględnieniem jednorodnego rozkładu dawki EUD.” We wspomnianych pracach nr 50 i 51 jest wskazanie sposobu wyliczeń NTCP za pomocą odpowiednio EUD i gEUD (ang. *generalized Equivalent Uniform Dose*), o czym nie wspomniano w pracy. Proszę o uszczegółowienie i przedstawienie dokładnie metodyki wyliczeń NTCP zastosowanej w pracy. W tym zakresie niezbędne są szczegółowe wyjaśnienia.

Kolejne rozdziały „Wyniki”, „Dyskusja” oraz „Wnioski” stanowią zasadniczą część pracy. W przypadku napromieniania nowotworu gruczołu krokowego ruchomość organów dotyczy zarówno obszaru tarczowego, jak również narządów krytycznych tj. odbytnicy oraz pęcherza moczowego. Dysponując skanami tomograficznymi wykonywanymi w pozycji terapeutycznej bezpośrednio przed napromienianiem (a więc aktualna anatomia pacjenta) Autorka przedstawiła analizy statystyczne zmiany położenia, kształtu i objętości oraz na ich podstawie obliczyła rzeczywiste rozkłady dawek, następnie dokonała oceny wystąpienia ryzyka wystąpienia uszkodzeń popromiennych. Pozwoliło to na ocenę różnic w dawkach pomiędzy zaplanowanym leczeniem, a rzeczywistym rozkładem dawek. Proszę o potwierdzenie, iż w systemie planowania leczenia dokonano ponownego przeliczenia wiązek (zasięgu i rozkładów dawek) z oryginalnego planu na aktualnych skanach tomograficznych, nie przeprowadzając ponownej optymalizacji. Celem modelowania uszkodzeń popromiennych (niezależnie od rzeczywistego planu leczenia) zasymulowano identyczne leczenie u wszystkich pacjentów (76 Gy w dawkach frakcyjnych 2 Gy). Uzyskane dawki porównano z zaleceniami QUANTEC (powszechnie stosowanymi do oceny planu leczenia). Proszę o komentarz dotyczący znaczenia zapisu odchylenia standardowego z 3-4 miejscami znaczącymi.

Analiza wyników dla odbytnicy wskazała na możliwość istotnych różnic między kształtem i objętością zaplanowaną, co może powodować znaczące różnice w dawce rzeczywiście otrzymanej podczas terapii. Dodatkowo w wyniku analizy wykazano, iż w przypadku odbytnicy zmiany rozkładu dawki mogą istotnie zwiększyć ryzyko wystąpienia uszkodzeń popromiennych. Dla odbytnicy wskazano na silną korelację pomiędzy wartościami NTCP i statystykami proponowanymi w zaleceniach QUANTEC. W przypadku podwyższenia dawek do 76 Gy wymagania QUANTEC były przekroczone, co wskazuje iż zmiany anatomii odbytnicy mogą powodować, że rzeczywiście otrzymywane dawki mogą być znacząco wyższe, a więc na konieczność zaplanowania leczenia z wartościami niższymi niż wymagania QUANTEC. Autorka proponuje przyjęcie wartości mniejszych o 5 punktów procentowych dla V75 i o 10 dla V70 i V65 wskazując jednocześnie, iż mogą być trudności z wykonaniem takiego planu. Autorka wskazuje również na konieczność poprawy konformalności. W dyskusji Autorka wskazuje (powołując się na literaturę), iż zmniejszenie marginesu o 1 mm od strony odbytnicy, pozwala zmniejszyć ryzyko uszkodzeń odbytnicy o 5 punktów procentowych. Możliwość poprawy rozkładów dawek poprzez zmniejszenie marginesu CTV/PTV od strony odbytnicy może umożliwić codzienna kontrola ułożenia poprzez obrazowanie trójwymiarowe lub użycie znaczników. Analiza możliwości zmniejszenia marginesu CTV/PTV od strony odbytnicy nie została w pracy przeprowadzona. Dysponując codziennymi skanami tomograficznymi analiza PTV pomniejszonego o 1 mm od strony odbytnicy byłaby dodatkową zaletą pracy.

W kolejnych rozdziałach Autorka przedstawia i analizuje wyniki otrzymane dla pęcherza moczowego, dla którego podobnie jak w przypadku odbytnicy wykazano możliwość dużych zmian objętości w trakcie napromieniania, jednak w przeciwieństwie do odbytnicy Autorka wykazała, iż w niewielkim stopniu powodują one wystąpienie uszkodzenia popromiennego (wykazano mniejsze ryzyko uszkodzenia niż w przypadku odbytnicy). Dodatkowo analiza wykazała, że zmniejszenie uszkodzenia pęcherza może być osiągnięcie poprzez powiększenie objętości w trakcie napromieniania (np. wypełnienie pęcherza, najlepiej stałą objętością). Cennym wynikiem jest potwierdzenie, iż zmiany objętości nie szkodzą narządom krytycznym, istotniejszą kwestią pozostaje ich położenie względem targetu. Potwierdzenie znalazł również powszechny fakt pozycjonowania na gruczoł krokowy. Natomiast wysoki stopień korelacji między NTCP a zaleceniami QUANTEC wskazuje, iż proponowane statystyki są prawidłowe.

Pewien niedosyt w pracy pozostawia brak dyskusji w odniesieniu do aktualnej literatury (za wyjątkiem porównania wyników ze wskaźnikami QUANTEC). Ze względu liczbę skanów tomograficznych wykonanych dla każdego z pacjentów można było przeprowadzić analizę pokrycia zaplanowaną dawką obszaru CTV (i jak wspomniałam wcześniej ewentualnymi zmianami marginesów w stosunku do PTV). Warto również wspomnieć, iż istnieje szereg doniesień literaturowych wskazujących, iż w przypadku zastosowania hipofrakcjonacji tolerancja odbytnicy i pęcherza moczowego wzrasta przy oczekiwanym skutku klinicznym na nowotwór. W mojej ocenie, ponieważ modelowania wystąpienia uszkodzeń popromiennych nie zawsze dotyczyły sytuacji klinicznej, Autorka mogła odnieść się do dostępnej literatury i pokusić o taką analizę. Wskazane cele oraz dodatkowa analiza mogłyby ubogacić pracę.

Autorka w pełni zrealizowała cele postawione w pracy. Przedstawione w pracy wyniki są spójne z dostępną wiedzą. Pomimo szeregu wymienionych w recenzji uwag krytycznych i polemik pozytywnie oceniam wartość przedstawionej rozprawy doktorskiej, jednak pod warunkiem, iż analiza została przeprowadzona prawidłowo pod względem metodyki wyliczenia NTCP. Na podstawie opisu przedstawionego w pracy nie jestem w stanie stwierdzić poprawności korzystania z koncepcji EUD i przedstawionych wyliczeń NTCP (błędnie zapisany wzór EUD we wstępie teoretycznym, brak odnośnika – do teorii lub wzorów w rozdziale „Materiał i metody”- szczegóły w recenzji). Pozostałe polemiki i komentarze nie wpływają zasadniczo na przedstawione w pracy wyniki. Uważam, że pod pozostałymi względami recenzowana rozprawa spełnia wszelkie wymagania stawiane dysertacjom na stopień doktora. Dlatego, pod warunkiem dokładnego przedstawienia metodologii wyliczenia NTCP dla odbytnicy i pęcherza moczowego (wraz z przykładami) podczas obrony pracy (lub po poprawie np. w załączniku do pracy) wnioskuję o dopuszczenie pani magister Anny Grzelec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Renata Kopeć

dr hab. Renata Kopeć, prof. IFJ PAN