

Warszawa, dnia 10.06.2021

Dr hab. Anna Wysocka-Rabin, prof. inst

e-mail: anna.wysocka@ncbj.gov.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Anny Grzelec

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

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Anny Grzelec została wykonana w Zakładzie Fizyki Medycznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach pod kierunkiem dr hab. n. med. Pawła Kukołowicza profesora Instytutu.

Ocena merytoryczna pracy

W pracy pod tytułem „Wiarygodność oceny rozkładu dawki w odbytnicy i pęcherzu moczowym u pacjentów napromienianych z powodu nowotworu gruczołu krokowego” mgr Anna Grzelec podjęła się przeprowadzenia oceny zmian anatomicznych narządów krytycznych odbytnicy i pęcherza moczowego u pacjentów napromienianych z powodu nowotworu gruczołu krokowego oraz wpływu tych zmian na rozkład dawki w tych narządach. Ocena narażenia organów krytycznych podczas napromieniania pacjentów jest tematem wielu prac badawczych, (autorka przytacza w bibliografii dużą część z nich dotyczącą napromieniania gruczołu krokowego), ze względu jednak na ciągłe udoskonalanie technik

napromieniania oraz obrazowania, temat narażenia organów krytycznych jest wciąż aktualny, pożądany i dalej zgłębiany. Autorka wykorzystała wyjątkową sytuację, która w bardzo niewielu ośrodkach onkologicznych na świecie ma miejsce, mianowicie jezdny tomograf komputerowy był zainstalowany w pomieszczeniu terapeutycznym. W celu wykonania tomografii, pacjent był układany na stole terapeutycznym w pozycji terapeutycznej, stół był obracany o 180 stopni i skanowanie odbywało się poprzez ruch okola tomografu wzdłuż stołu terapeutycznego, na którym leżał pacjent. Możliwość takiego wykorzystania tomografu pozwoliła na zebranie bardzo precyzyjnych i wiarygodnych obrazów struktur anatomicznych i następnie porównanie ich z obrazami wykonanymi podczas tomografii do planowania leczenia. Żałować tylko należy, że z powodu wymiany akceleratora medycznego jezdny tomograf został usunięty z pomieszczenia terapeutycznego i autorka niniejszej pracy zdążyła przebadać tylko 9 pacjentów.

Poszerzanie wiedzy w zakresie zmian anatomicznych narządów krytycznych odbytnicy i pęcherza moczowego u pacjentów napromienianych z powodu nowotworu gruczołu krokowego jest niezwykle ważne ze względu na fakt, że nowotwór gruczołu krokowego jest drugim najczęściej występującym nowotworem wśród mężczyzn. Analiza trendów czasowych wskaźników zdrowotnych w Polsce wskazuje, że zapadalność na ten nowotwór będzie nadal wzrastać. **Recenzent jest zdania, że Autorka trafnie wybrała tematykę swojej pracy badawczej.**

Autorka analizowała dane pacjentów napromienianych z użyciem najbardziej nowoczesnych technik radioterapeutycznych: radioterapii konformalnej (3D-CRT, Three-dimensional Conformal Radiation Therapy) i techniki z zastosowaniem modulacji intensywności wiązki (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy). W tych technikach podanie wysokiej i jednorodnej dawki w obszar zaplanowany odbywa się z jednoczesnym zmniejszeniem narażenia na uszkodzenia narządów krytycznych. Jednakże plan leczenia, wykonany na bazie obrazów sprzed rozpoczęcia leczenia często nie odzwierciedla rzeczywistej anatomii pacjenta i może prowadzić do uszkodzenia narządów krytycznych: odbytnicy i pęcherza moczowego. Niewiele ośrodków onkologicznych ma możliwość wprowadzenia techniki napromieniania pod kontrolą obrazu (IGRT, Image Guided Radiation Therapy), stąd **temat zaproponowany i zrealizowany przez Autorkę wnosi istotny wkład w bezpieczeństwo i poziom radioterapii gruczołu krokowego.**

Przeprowadzone przez Autorkę badania nie tylko umożliwiły obserwację zmian kształtu i wypełnienia pęcherza i odbytnicy ale też posłużyły do **obliczeń rzeczywistych rozkładów dawki i do oceny ryzyka uszkodzeń popromiennych, co jest ważnym osiągnięciem w recenzowanej pracy. Innym ważnym aspektem pracy jest ocena jak bardzo wartości statystyk używanych do oceny planu leczenia i NTCP wyznaczone na podstawie planu klinicznego zmieniają się z powodu zmian anatomii pacjenta w czasie leczenia. Ta ocena jest oryginalna i wnosi istotny wkład w rozwój radioterapii.**

Autorka pracy wykazała, że w odniesieniu do odbytnicy, ryzyko jej uszkodzenia może być znacznie wyższe niż to obliczone z zaakceptowanego planu leczenia i uważa za zasadne stosowanie bardziej rygorystycznych ograniczeń przy przygotowywaniu planu leczenia niż te proponowane przez QUANTEC. Dla odbytnicy istnieje też silna korelacja między wartościami NTCP i statystykami proponowanymi w zaleceniach QUANTEC

W odniesieniu do pęcherza moczowego, powyższe zalecenia są niezasadne, istnieje słaba korelacja między wartościami NTCP i statystykami proponowanymi w zaleceniach QUANTEC, co Autorka sprawdziła w przeprowadzonym starannie badaniu.

Uzyskane przez Autorkę, powyżej opisane wyniki wnoszą nową wiedzę do radioterapii i mają duże znaczenie w praktyce napromieniania gruczołu krokowego.

Ocena metodologiczna pracy

Rozprawa doktorska mgr Anny Grzelec ma klasyczny, typowy dla rozpraw z dziedziny fizyki medycznej układ. Główne rozdziały pracy obejmują streszczenie, wstęp, rozdział zawierający techniki napromieniania gruczołu krokowego, w którym jest też sformułowany cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, podsumowanie z wnioskami oraz bibliografię. Dodatkowo w pracy umieszczono spis tabel oraz rycin.

W ramach wprowadzenia do tematu Autorka przedstawiła aktualny stan wiedzy na temat napromieniania nowotworu gruczołu krokowego. Opisała wczesne i późne odczyny popromienne, ich klasyfikację i modelowanie prawdopodobieństwa ich wystąpienia. Wstęp pracy jest przejrzysty, syntetyczny, odnosi się zarówno do starszej jak i najnowszej literatury, to co najważniejsze jest on adekwatny do celów pracy, które zostały zaprezentowane jako ostatni podrozdział wstępu.

Cele pracy zostały poprawnie zdefiniowane i poprzedzone dodatkowym uzasadnieniem powodu podjęcia tematyki badań.

Rozdział Materiały i Metody został napisany starannie, z uwzględnieniem wszystkich szczegółów pozwalających na zrozumienie prowadzonych badań. Znajduje się w nim opis grupy pacjentów, opis badania klinicznego, przygotowanie planu leczenia zgodnego z kryteriami określonymi w zaleceniach QUANTEC, symulacja napromieniania do dawki 76 Gy oraz sposób analizowania wyników.

W kolejnym rozdziale został przedstawiony szczegółowy opis uzyskanych przez Autorkę wyników. Dane zostały zaprezentowane w bardzo przejrzysty sposób w formie tabel, rycin i wykresów „pudełkowych” wykonanych w programie Excel.

Na specjalną uwagę zasługuje szczegółowa analiza stopnia korelacji dodatniej pomiędzy wartościami NTCP a wartościami z zaleceń QUANTEC przeprowadzona dla każdego pacjenta zarówno dla pęcherza jak i odbytnicy.

Rozdział Dyskusja w sposób jasny i merytoryczny omawia uzyskane przez Autorkę wyniki i dyskutuje je w świetle wyników uzyskanych przez innych autorów. Bardzo ciekawym aspektem Dyskusji jest uwaga o użyciu modeli radiobiologicznych w ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia uszkodzeń narządów krytycznych NTCP. Autorka oblicza NTCP przy pomocy modelu LKB z uwzględnieniem jednorodnego rozkładu dawki EUD.

W rozdziale Wnioski Autorka prezentuje w kompaktowej formie, najważniejsze osiągnięcia i wnioski płynące z przeprowadzonych badań.

W zakresie poprawności językowej i stylistycznej nie mam zastrzeżeń do rozprawy doktorskiej, natomiast mam zastrzeżenia do strony edytorskiej. W całym tekście znalazłam wiele „literówek”, czasami wyrazy pisane są podwójnie obok siebie, a czasem dodatkowy wyraz w zdaniu jest nie tylko niepotrzebny, ale wprowadza trudność w zrozumieniu myśli Autorki. Takim przykładem jest pierwsze zdanie streszczenia, gdzie wyraz „wpływu”, w pierwszej linijce jest zbędny. Nie występuje on w wersji angielskiej streszczenia, więc można całe zdanie zrozumieć korzystając z angielskiego streszczenia. Błędy są też w początkowej numeracji rozdziałów i podrozdziałów rozprawy, strony między 39 i 61 są nienumerowane, a od 61 do 86 są numerowane wyrywkowo. Ta uwaga nie ma istotnego wpływu na pozytywną ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej mgr Anny Grzelec.

Podsumowanie

W rozprawie przedstawiono szereg interesujących, nowych i ważnych dla radioterapii obserwacji. Zostały one rzeczowo przedyskutowane w oparciu o bardzo dobrą znajomość danych literaturowych. Praca stanowi istotny wkład w rozwój bezpiecznej radioterapii. Po zapoznaniu się z treścią rozprawy jestem w pełni przekonana, że Doktorantka jest dojrzałym naukowcem, zdolnym do planowania i prowadzenia badań, a także wnikliwej i prawidłowej interpretacji uzyskanych wyników. Podsumowując uważam, że recenzowana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz.595 z późn.zm.) i wnoszę o dopuszczenie Autorki mgr Anny Grzelec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Nesbawa, 10.06.2021

Anna Wysocka-Rabin

Dr hab. n. fiz. Anna Wysocka-Rabin, profesor Instytutu