

Gliwice, 19.07.2022r.

Prof. dr hab. n. fiz. Krzysztof Ślosarek
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie,
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział Gliwice

Recenzja
rozprawy doktorskiej mgr Marii Poncyliusz

**Ocena ochrony szpiku kostnego podczas teleradioterapii
chorych na raka prostaty z ryzykiem zajęcia węzłów
chłonnych**

Rozprawa doktorska pani mgr Marii Poncyliusz „Ocena ochrony szpiku kostnego podczas teleradioterapii chorych na raka prostaty z ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych” spełnia wymogi, ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, z dnia 20 lipca 2018 r. Dlatego wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie, Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie Doktorantki, mgr Marii Poncyliusz, do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Uzasadnienie

Recenzowana rozprawa doktorska dotyczy ważnego w planowaniu rozkładu dawki zagadnienia: ograniczenie dawki w narządach zdrowych. Ważne z punktu widzenia planowania radioterapii oznacza, że jest to ważne zagadnienie w terapii promieniowaniem jonizującym. Ponieważ dobrze zaplanowany rozkład dawki jest warunkiem koniecznym, ale niewystarczającym powodzenia prowadzonego leczenia. Narządami krytycznymi w analizowanych planach leczenia jest szpik kostny. W szczególności w kościach miednicy, u pacjentów leczonych z powodu raka gruczołu krokowego. Warto dodać, że główki kości udowych, talerze biodrowe w wielu ośrodkach onkologicznych nie są rozważane jako struktury krytyczne. Owszem, w czasie akceptacji planu rozkładu dawki, zwraca się uwagę na dawki w strukturach kostnych miednicy, ale nie są one narządami, które determinują przyjęcie lub odrzucenie planu leczenia. Coraz więcej publikacji zwraca uwagę na ten fakt i rekomenduje wprowadzenie tych struktur do optymalizacji obliczeń rozkładu dawki. Oczywistym jest, że celem radioterapii (radykalnej) jest uzyskanie jak największego prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia, z minimalnym ryzykiem powikłań. W przypadku leczenia nowotworu gruczołu krokowego wiemy, że szanse na przeżycie pięcioletnie są bardzo duże. Dlatego należy bardzo mocno zwracać uwagę na ewentualne powikłania popromienne. I to nie tylko ze strony pęcherza moczowego i jelita grubego, ale również ze strony szpiku kostnego. Ponieważ konsekwencją podania zbyt dużej dawki może spowodować znaczne pogorszenie parametrów morfologii krwi. Co niewątpliwie przełoży się na pogorszenie stanu ogólnego chorego. To jedna z niewielu prac naukowych w polskim środowisku fizyki medycznej, która porusza zagadnienie ochrony szpiku kostnego. Wydaje się, że spopularyzowanie tego zagadnienia, wśród fizyków medycznych planujących rozkłady dawek powinno wpłynąć na poprawę wykonywania planów leczenia z punktu widzenia indeksu terapeutycznego. Pani mgr Maria Poncyliusz przedstawiła zagadnienie planowania leczenia i ograniczenia dawki w narządach krytycznych w sposób bardzo przystępny i wskazujący na dużą wiedzę Doktorantki w tym zakresie. W bardzo „przyjazny” sposób opisuje zjawiska związane z pochłanianiem promieniowania fotonowego w materii. Nie jest to łatwe, ponieważ są to procesy fizyczne zazwyczaj trudne do zrozumienia. Pozostałe zagadnienia związane z modelami radiobiologicznymi,

prawdopodobieństwem miejscowego wyleczenia czy też powikłań, z morfologią krwi też nie sprawiają czytelnikowi problemu, ponieważ są w opisanie w sposób bardzo przekonujący. Reasumując, recenzowana praca „Ocena ochrony szpiku kostnego podczas teleradioterapii chorych na raka prostaty z ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych” pani mgr Marii Poncyliusz, dotyczy ważnego zagadnienia w radioterapii, jest napisana w sposób świadczący o dużej wiedzy Doktorantki w tym zakresie. Sposób przygotowania badania, jego przeprowadzenia oraz przedstawione wnioski decydują o mojej pozytywnej ocenie recenzowanej dysertacji.

Analiza pracy i uwagi merytoryczne

Recenzowana praca ma typowy charakter dla prac naukowych. Składa się z sześciu rozdziałów: części teoretycznej, celu pracy, materiału i metody, wyników, dyskusji oraz wniosków. Zakończeniem jest bibliografia; 91 pozycji. Należy wspomnieć o spisie treści oraz streszczeniach w języku polskim i angielskim. Razem 101 stron. Rozdział poświęcony teorii to 44 strony (!) czyli 44% całości pracy. To dużo, ale w zamian czytelnik otrzymuje „prawie” komplet informacji dotyczących opisywanego i badanego zagadnienia. W tym rozdziale, wyraźnie widzimy, że Doktorantka znakomicie „czuje” opisywane zagadnienia: fizyczne, radiobiologiczne oraz optymalizacji obliczeń rozkładu dawki. Co ważne, są one przedstawione w sposób bardzo przystępny, prosty i precyzyjny. Chociaż na stronie 33, znajdujemy określenie, czy też definicję wartości współczynnika alfa/beta. Doktorantka pisze *„kształt krzywej w modelu LQ opisuje współczynnik alfa/beta... , definiujący dawkę, dla której śmiertelność komórek wywołana jednym trafieniem równa jest śmierci wywołanej wieloma trafieniami”*. To nie jest definicja wartości alfa/beta. W modelu LQ mówimy o dawce i kwadracie dawki i efektach które one wywołują. Cele pracy Doktorantka przedstawiła w jednoznaczny sposób. Zarówno cel podstawowy jak i cele szczegółowe, którymi są skorelowane morfologii krwi z dawką oraz wpływ nieprecyzyjnego ułożenia chorego w czasie seansu terapeutycznego na rozkłady dawek. Rozdział „Materiał i Metody” to 16 stron. Doktorantka opisała w nim, w sposób bardzo

dokładny, wszystkie etapy przygotowania „materiału” do badań, który stanowią plany rozkładów dawek dla trzydziestu leczonych chorych. Stosowane metody dobrze opisują w jaki sposób mgr Maria Poncyliusz chce odpowiedzieć na zadane w celach pracy pytania. Bardzo sprawnie posługuje się aparatem matematycznym w celu opisu wpływu nieprecyzyjnego ułożenia chorego w czasie seansu terapeutycznego na zmianę rozkładu dawki. Szkoda, że zabrakło opisu jakie metody statystyczne będą stosowane do analizy danych. Samo podanie nazwy testu statystycznego to trochę za mało. Czwarty rozdział – „Wyniki” zawiera 16 stron. Wyniki badań są przedstawione w sposób przejrzysty, odpowiadający strukturze opisanej w poprzednim rozdziale. Są one przedstawione są w postaci wykresów i tabel. Nie wszystkie jednak wykresy, przedstawiające uśrednione wartości zawierają informacje o np. odchyleniu standardowym. Na stronie 78 podrozdział 4.2; wartość NTCP dla szpiku kostnego. Doktorantka przedstawia wyniki tylko dla planów wykonanych z ograniczeniem dawki w kościach miednicy. Warto by również pokazać wyniki dla planów, które nie uwzględniały tej optymalizacji. Na stronie 81 Doktorantka pisze *”Spośród wszystkich przeprowadzonych analiz statystycznych jedynie dla wartości V_{15Gy} dla struktury kości miednicy potwierdzono istotną statystycznie ($p = 0,024$) korelację ze stopniem toksyczności hematologicznej. Jej charakter był dodatni, a więc wraz ze wzrostem objętości rósł stopień toksyczności. Siła związku korelacji osiągnęła zależność istotną o czym świadczy wartość współczynnika korelacji Spearmana $rS = 0,4403$. Jest to korelacja umiarkowana ($0,4 < rS < 0,6$).”* Pomimo, że korelacja nie jest silna, jest to ważny wynik. Ograniczenia objętości dla dawek powyżej 15Gy powinny być uwzględnione w praktyce planowania rozkładu dawki. Tabela 22 przedstawia wyniki wpływu przesunięcia pacjenta w czasie seansu terapeutycznego na zmianę dawki. Wyniki bardzo ważne, wskazujące że niewielkie przesunięcia, obroty mogą mieć istotny wpływ na dawki, co w konsekwencji wpływa na NTCP i TCP. Dlatego konieczne jest prowadzenie radioterapii sterowanej obrazem, aby zminimalizować występowanie tych niekorzystnych efektów. Piąty rozdział, omówienie wyników, zajmuje osiem stron. Doktorantka konsekwentnie przedstawia otrzymane wyniki zgodnie z wcześniejszymi podrozdziałami. Na stronie 92/93 Doktorantka pisze *„Na podstawie przeprowadzonych analiz i danych zawartych w publikacjach zaproponowano zastosowanie ograniczeń*

dawki zdeponowanej w kościach miednicy: $V15Gy < 1404cm^3$ oraz $V40Gy < 599cm^3$. Warunki te nie mogą być stosowane jako kryteria oceny planu, ale są wskazówką do przygotowania planu leczenia możliwie najlepiej chroniącego kości miednicy". Wydaje się, że wynikiem tej pracy powinno być zalecenie uwzględnienia tych parametrów w planowaniu rozkładu dawki. Na stronie 94 kolejne ważne spostrzeżenie dotyczące kierunku przesunięcia pacjenta; „*Obliczono również, że maksymalne przesunięcia punktu A dominowały w kierunku Z i osiągały nawet 9 mm. Kierunek Z jest to kierunek AP pacjenta*". Ten wynik, powinien być również wykorzystany w praktyce klinicznej planowania leczenia, poprzez zwiększenie marginesu wokół CTV w kierunku AP. W tym miejscu warto wspomnieć, że w recenzowanej pracy Doktorantka zajmuje się tylko frakcjonowaniem „klasycznym”. A we współczesnej radioterapii coraz częściej, stosujemy napromienianie stereotaktyczne/radiochirurgiczne. Jak Doktorantka napisała w rozdziale dotyczącym modeli radiobiologicznych, małe wartości alfa/beta sprzyjają stosowaniu większych dawek frakcyjnych. A nowotwór gruczołu krokowego, należy właśnie do tych nowotworów, których ta wartość jest bardzo mała. Dlatego korzyści stosowania dużych dawek frakcyjnych dają wymierne korzyści terapeutyczne. Pojawia się naturalne pytanie czy w tej sytuacji wnioski z recenzowanej pracy nie powinny być bezwzględnie stosowane w praktyce. Ostatnim rozdziałem są wnioski, które odpowiadają na pytania postawione w celach pracy.

Uwagi edytorskie

Recenzowana praca jest napisana bardzo starannie. Nie znalazłem typowych błędów „edytorskich”. Chciałbym jednak zwrócić uwagę na zwrot użyty przez Doktorantkę strona 24 „*Na etapie planowania radioterapii chorego lekarz określa wartość dawki pochłoniętej*.” Definicji dawki wiemy, że to energia pochłonięta w (jednostce) masie.

Pytanie do Doktorantki

1. Na stronie 50 znajdujemy zapis „*Pozostałe rotacje dla kątów w kierunkach pitch i roll nie są korygowane z przyczyn technicznych*„. Rozumiem, że w czasie prezentowanej pracy była przygotowywana, pacjenci byli napromieniani na stole terapeutycznym 3D, a nie o sześciu stopniach swobody. Czy tak ?
2. W tabeli 5 przedstawiono charakterystykę pacjentów, w tym również obszar napromieniany. Na 30 pacjentów tylko 3 miało zachowany gruczoł krokowy. Oznacza to, że anatomia w tym obszarze dla pacjentów z zachowanym gruczołem krokowym i po jego usunięciu jest inna. Czy nie ma ona wpływu na otrzymane wyniki rozkładu dawek? Czy nie należałoby porównać obu grup? W prezentowanej pracy jest to niemożliwe, ze względu na zbyt dużą asymetrię grup. Być może należało włączyć do analizy większą liczbę chorych z zachowanym gruczołem krokowym.

Krzysztof Ślosarek