



Dr hab. Beata Kozłowska
Instytut Fizyki im. Augusta Chelkowskiego
Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
Uniwersytet Śląski w Katowicach
ul. 75 Pułku Piechoty 1
41-500 Chorzów

Chorzów, 29.08.2022

**Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr Marii Poncyljusz
pt. "Ocena ochrony szpiku kostnego podczas radioterapii chorych na raka
prostaty z ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych miednicy"**

wykonanej pod kierunkiem pana dr hab. n. fiz. Wojciecha Bulskiego, profesora instytutu
NIO-PIB w Warszawie

Rak prostaty jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn, częściej mężczyźni chorują jedynie na raka płuc, oraz drugim, po raku płuca, pod względem ilości zgonów. Zachorowalność na raka prostaty wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po 50 roku życia. Najczęstszym rodzajem zmian nowotworowych prostaty jest rak gruczołowy, występujący w 95% przypadków.

Po dokonaniu oceny stopnia zaawansowania nowotworu oraz wieku chorego i chorób współistniejących, konsylium lekarskie decyduje o sposobie jego leczenia. Jedną z wykorzystywanych opcji leczniczych jest teleradioterapia – radioterapia polegająca na radykalnym napromienianiu zmiany nowotworowej z pól zewnętrznych. Celem jej jest zniszczenie ogniska pierwotnego i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Należy jednak pamiętać o negatywnym oddziaływaniu promieniowania na tkanki zdrowych narządów w napromienianym obszarze. Jest to efekt fizycznych właściwości promieniowania jonizującego oraz niekorzystnego rozkładu dawki w tkankach. Kompromis pomiędzy podaniem dawki promieniowania powodującej wzrost prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia nowotworu i dawki, która w napromienianym obszarze powoduje jak najmniejsze skutki dla znajdujących się tam zdrowych tkanek jest konieczny do skutecznego wyleczenia zmiany nowotworowej. Skutki uboczne i powikłania po radioterapii można podzielić na wczesne i późne. Uszkodzenie wczesne dotyczy



tkanek, których komórki stale się mnożą np. komórek szpiku kostnego, będącego m.in. przedmiotem badań Autorki. Naświetlając okolice miednicy poddajemy leczeniu węzły chłonne w miednicy, pachwinach a także duże obszary szpiku kostnego. Recenzowana praca dotyczy wymienionych zagadnień.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska pani mgr Marii Poncyłjusz została wykonana w Centrum Radioterapii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie pod kierunkiem pana dr hab. n. fiz. Wojciecha Bulskiego, profesora Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego, i promotora pomocniczego pana dr n. med. Mateusza Dąbkowskiego. Praca doktorska należy do prac z zakresu fizyki medycznej. Autorka jako cel główny pracy określiła „zbadanie, czy jest możliwe obniżenie dawki deponowanej w kościach miednicy przy jednoczesnym zachowaniu jakości planu leczenia promieniowaniem jonizującym”. W tym celu Autorka przygotowała plany leczenia, w których minimalizowano dawkę zdeponowaną w kościach miednicy a następnie przeprowadziła ocenę. Jako cele dodatkowe Autorka wskazała wyznaczenie wartości NTCP (Normal Tissue Complication Probability) dla szpiku kostnego oraz ocenę wpływu nieskorygowanych rotacji w ułożeniu pacjenta na wartość dawki zdeponowanej w kościach miednicy.

Rozprawa doktorska pani mgr Marii Poncyłjusz zawiera 101 stron tekstu podzielonego na sześć rozdziałów, w tym streszczenie w języku polskim i angielskim i bibliografię. W bibliografii autorka zamieściła 91 pozycji literaturowych, na które składają się zarówno nowe artykuły zamieszczone w fachowych czasopismach naukowych, jak i podstawowe pozycje książkowe. Całość pracy ma klasyczny układ.

Układ pracy jest przejrzysty chociaż brakuje w niej rozdziału pt. Wstęp, co w mojej ocenie, nieco zaburza ogólny odbiór tekstu. Wyniki badań zostały opisane w rozdziale 4 w sposób jasny i logiczny, podane w tabelach (tabele od 8 do 22) i na wykresach. Dyskusja otrzymanych wyników jest wyczerpująca, a wyciągnięte wnioski poprawne. Praca napisana jest starannie pod względem edycyjnym, brak w niej błędów stylistycznych czy przekłamań, znalazłam jedynie kilka ‘literówek’.

W rozdziale 1 pracy nazwanym częścią teoretyczną, autorka zawarła podstawowe informacje z tematyki radioterapii, podstawy radiobiologiczne radioterapii oraz podstawy planowania leczenia.



Zamieściła również przegląd literaturowy nt. dawek depónowanych w szpiku kostnym podczas radioterapii w obszarze miednicy (roz. 1.5, pozycje literatury od [28] do [52]) oraz informacje o obecnym stanie wiedzy nt. skutków nieskorygowanych rotacji podczas radioterapii miednicy (roz. 1.6 pozycje literatury od [53] do [74]). Te dwa podrozdziały wyczerpująco wprowadzają czytelnika w tematykę badawczą pracy.

Do tej części rozprawy doktorskiej mam tylko jedną uwagę z prośbą o wyjaśnienie. Doktorantka wyczerpująco przedstawiła podstawy radiobiologiczne radioterapii (roz. 1.3), w tym prawdopodobieństwo wystąpienia efektu czyli skutek działania promieniowania na komórki, TCP oraz NTCP, i ich zależności od dawki pochłoniętej. W rozdziale 1.3.8 wprowadziła model Lymana i pokazała obliczenie wartości NTCP począwszy od wzoru 28 do 46. Prosiłabym o krótkie wyjaśnienie pochodzenia wzoru 28 i wyjaśnienia wszystkich zmiennych.

Rozdział 2 przedstawia zwięźle cele pracy. Autorka wyznaczyła sobie cel główny pracy i dwa cele szczegółowe (przytoczone powyżej).

Rozdział 3 pt. 'Materiały i metody' przedstawia opis wybranej grupy pacjentów oraz zastosowane procedury badawcze. W rozdziale tym umieszczone zostały informacje o metodzie obliczenia wartości NTCP dla szpiku kostnego, badania morfologiczne krwi pacjentów i obliczenia ich dotyczące, oraz metody wyznaczania wartości nieskorygowanych rotacji pacjentów, oszacowania ich przesunięć a także metodę oceny zmian w rozkładzie dawki wynikających z rotacji.

Interesujący jest dla mnie wybór pacjentów, dlaczego do badań wzięto grupę tylko 30 osób, z jakiego okresu byli to chorzy i z jakiej instytucji. Nigdzie nie jest to wspomniane explicite. Rysunek 17 i rysunek 19 zamieszczone w tej części pracy współgzystują na rysunku 13 więc właściwie można było powołać się na rysunek 13 i nie mnożyć bytów. Do tej części rozprawy doktorskiej nie mam więcej uwag.

Rozdział 4 przedstawia wyniki badań własnych Autorki. Wyniki badań przedstawione są w tabelach i na wykresach, w większości jasno i zrozumiale.

Dwie pierwsze tabele nr 8 i 9 z wynikami zawierają dane dozymetryczne oraz objętości od V5Gy do V70Gy dla kości miednicy dla dwóch typów planów dla 30-tu pacjentów. Takie tabele



oczywiście dobrze, że pojawiły się w rozprawie, jednak wygodnie byłoby zobaczyć te wyniki również na wykresach. Stwierdzenie, że rozkład niektórych zmiennych odbiega od normalnego jest w pierwszej chwili nie do zweryfikowania, chyba że czytelnik pochyli się głęboko nad liczbami. Może Autorka mogłaby zaproponować jakiś dodatkowy ciekawy sposób pokazania tych wyników w formie graficznej?

Kolejne tabele od 12 do 15 przedstawiają dawki zdeponowane w strukturach kostnych, poparte histogramami objętościowymi przedstawionymi na rysunkach 20-23. Następnie Autorka przedstawiła wartości NTCP dla szpiku kostnego i wartości parametrów krwi pacjentów. Ostatnie rozdziały dotyczą wyników wartości nieskorygowanych rotacji, wynikających z nich przesunięć oraz zmian w rozkładzie dawki. Do przedstawienia tych wyników badań nie mam uwag.

Rozdział 5 zawiera omówienie uzyskanych wyników badań i dyskusję. Autorka porównała dane dozymetryczne otrzymane dla dwóch typów planów wykazując, że jest możliwe obniżenie dawki zdeponowanej w kościach miednicy zachowując jednocześnie jakość planu. Następnie, omówiono wartości NTCP, wyniki analizy morfologii krwi i nieskorygowanych rotacji. W dyskusji zawarto szereg interesujących wniosków płynących z wykonanych badań. Na przykład, wykazano że minimalizacja dawki deponowanej w strukturach kostnych przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia limfopenii, która jest oceniana jako istotne powikłanie po radioterapii. Inny ciekawy wniosek, stwierdzono związek występowania wzrostu toksyczności hematologicznej wraz ze wzrostem wartości V15Gy dla struktury kości miednicy. Ostatni rozdział dyskusji dotyczy skutków nieskorygowanych rotacji. Otrzymany z tych badań wniosek, że nieskorygowane rotacje nie mają klinicznie istotnego wpływu na wielkość dawki zdeponowanej w kościach miednicy jest bardzo interesujący i nieoczywisty.

Do samej interpretacji wyników, nie mam żadnych uwag krytycznych.

Wnioski przedstawiono w rozdziale 6. Wnioski w punktach precyzyjnie podsumowują wyniki wykonanych i przedyskutowanych badań.

Podsumowując, uważam, że zawarte w rozprawie doktorskiej pani mgr Marii Poncyłjusz wyniki dotyczące ochrony szpiku kostnego podczas radioterapii chorych na raka prostaty stanowią



wartościowy wkład w badania nad minimalizacją otrzymywanych przez pacjentów dodatkowych, niekorzystnych dawek promieniowania. Autorka zrealizowała wyznaczony cel główny badań i wykazała, że możliwe jest zachowanie jakości planu leczenia przy jednoczesnym wprowadzeniu ograniczeń podczas procesu optymalizacji, które minimalizują dawkę pochłoniętą w kościach miednicy. Doktorantka zrealizowała również zaplanowane cele szczegółowe dotyczące powiązania wartości NTCP i toksyczności hematologicznej oraz analizy nieskorygowanych rotacji. Uważam, że przedłożona praca spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska pt. „Ocena ochrony szpiku kostnego podczas radioterapii chorych na raka prostaty z ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych miednicy”, której Autorką jest pani mgr Maria Poncyljusz, spełnia warunki wymienione w Art. 13 poz. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2003 Nr. 65 poz. 595) i wnoszę o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ż. Kosińska