

Prof. dr hab. n. med. Stanisław Góźdz

Świętokrzyskie Centrum Onkologii
ul. Artwińskiego 3
25-734 Kielce

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADCY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	31-03-2022
L. dz. RN-BM/	474/2022

Kielce, 21.03.2022r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
lek. Igi Skrzypczyńskiej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

**„Bezpieczeństwo i skuteczność terapii łukowej przy realizacji stereotaktycznej
radioterapii nowotworowych guzów płuca”**

Promotor: dr hab. n. med. Adam Maciejczyk

Radioterapia onkologiczna jest dziedziną medycyny nierozzerwalnie związaną ze stałym i dynamicznym postępem technologicznym. Nowoczesne techniki napromieniania pozwalają na coraz bezpieczniejsze przeprowadzanie leczenia u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej. Niezwykle istotnym zagadnieniem przy wprowadzaniu innowacyjnych metod terapeutycznych jest ocena i weryfikacja własnych wyników, nie tylko leczenia, ale również powikłań z nim związanych. Współczesne leczenie onkologiczne dąży zarówno do uzyskania jak najlepszej kontroli nad chorobą, jak również musi się wiązać z dobrą jakością życia pacjenta. W świetle powyższego, wybór tematu rozprawy doktorskiej jest właściwy i uzasadniony.

Rozprawa doktorska „Bezpieczeństwo i skuteczność terapii łukowej przy realizacji stereotaktycznej radioterapii nowotworowych guzów płuca” autorstwa lek. Igi Skrzypczyńskiej ma typową dla dysertacji konstrukcję. Tekst zawarty jest na 108 stronach, zawiera 31 tabel, 7 wykresów, 5 fotografii oraz 1 rysunek. Całość podzielono na 10 rozdziałów: „Wstęp”, „Cele i założenia”, „Materiał i metody”, „Wyniki”, „Dyskusja”, „Wnioski”, „Piśmiennictwo”, „Streszczenie”, „Summary”, „Skróty”. Umieszczony w pracy spis piśmiennictwa zawiera 192 pozycje, na które składają się artykuły naukowe oraz inne źródła, w zdecydowanej większości anglojęzyczne.

Całość rozpoczyna się od strony tytułowej, po której autorka zawiera podziękowania dla najbliższych oraz promotora.

Spis treści ma typowy układ, zawiera odniesienia zarówno to głównych rozdziałów jak i podrozdziałów, ze wskazaniem na właściwe strony.

Pracę poprzedza obszerny „Wstęp” (42 strony), podzielony na szereg podrozdziałów. Autorka w sposób wyczerpujący przedstawia podstawowe definicje związane z radioterapią stereotaktyczną, prezentuje historię rozwoju technik napromieniania. Istotnym elementem, który został również poruszony, jest odmiennosc radiobiologii w radioterapii stereotaktycznej od klasycznej, znanej z napromieniania konwencjonalnego. Doktorantka omawia kolejno różnice pomiędzy naprawą, reoksygenacją, repopulacją, redystrybucją oraz promieniowrażliwością (tzw. „5 R radioterapii”). Należy nadmienić, że w przypadku „naprawy uszkodzeń subletalnych” nie ma odniesienia do różnic w obrębie samych komórek nowotworowych, omówione zostały jedynie zdrowe tkanki. Słusznie natomiast zawarte zostały informacje na temat innych mechanizmów oddziaływania wysokich dawek promieniowania jonizującego, takich jak: uszkodzenie komórek śródbłonka poprzez szlak ceramidowy, uszkodzenie naczyń, aktywacja odpowiedzi immunologicznej. Zwięźle wyjaśniono również wątpliwości dotyczące zastosowania modelu liniowo-kwadratowego w radioterapii stereotaktycznej. Dla lepszego zrozumienia przez czytelnika, w mojej opinii, należało zamieścić w tym podrozdziale wykres krzywych przeżycia komórkowego, do którego odnosi się Autorka w tekście.

Kolejnym elementem „Wstępu” jest omówienie klinicznych aspektów raka płuca, takich jak: epidemiologia, patomorfologia oraz diagnostyka z oceną stopnia zaawansowania choroby. Uważam, że słusznym byłoby przytoczenie aktualnej klasyfikacji UICC dla raka płuca (8 edycja), na którą Doktorantka w swoich rozważaniach się powołuje. Przedstawione zostały również metody leczenia, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zastosowanie radioterapii w tym wskazaniu.

Następnie Autorka zwięźle wprowadza czytelnika w zagadnienie choroby oligometastatycznej. Przytacza szereg właściwie dobranych badań klinicznych dotyczących zastosowania radioterapii stereotaktycznej w leczeniu ognisk przerzutowych w obrębie płuc.

W dalszej kolejności, Doktorantka skupia się na leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem SBRT (*stereotactic body radiation therapy*). Podrozdział ten omówiony jest szeroko, z licznymi odniesieniami do badań klinicznych różnych faz, oceniających schematy frakcjonowania, kontrolę miejscową, toksyczność leczenia. Ze względu na temat pracy, aspekt możliwych powikłań radioterapii stereotaktycznej w rejonie klatki piersiowej, został przez Doktorantkę słusznie omówiony bardzo wnikliwie. Zestawienie stosownej literatury nie budzi zastrzeżeń. Kwestią dyskusyjną jest włączanie tętnic płucnych do „dużych naczyń krwionośnych” konturowanych w przypadku SBRT. Protokół badania RTOG 0813, na które Autorka się powołuje w pracy, definiował „duże naczynia krwionośne” jako wyłącznie aortę i żyły główne. Jednakże odwołanie do pracy Xue i wsp., gdzie wykazano istotną toksyczność właśnie ze strony tętnic płucnych, jest dobrym powodem do dalszej dyskusji i badań w tym przedmiocie.

Ostatnim elementem „Wstępu” jest omówienie samej technicznej strony radioterapii łukowej. Porównano techniki 3D, IMRT oraz VMAT, przytoczono dane literaturowe dotyczące wysokodawkowej radioterapii, jaką jest SBRT guzów płuca. Z uwagi na fakt, że jest to

technika nowoczesna, wprowadzona do użytku klinicznego stosunkowo niedawno, prace w większości dotyczą porównań dozymetrycznych różnych technik napromieniania.

Z lektury „Wstępu” wynika bardzo dobra znajomość przedmiotu rozprawy przez Doktorantkę. Wprowadzenie jest interesujące i obszerne, w sposób właściwy przygotowuje do analizy dalszej części dysertacji.

W kolejnym rozdziale Autorka przedstawia główne założenia swojej pracy. Hipotezą badawczą jest, że „zastosowanie terapii łukowych w ramach stereotaktycznego leczenia guzów płuca nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań popromiennych”. W mojej opinii, dla pełnej jasności, należało hipotezę sformułować nieco odmiennie, np. „zastosowanie terapii łukowych w ramach stereotaktycznego leczenia guzów płuca nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań popromiennych w porównaniu do innych technik radioterapii, w odniesieniu do danych z literatury”. Inne czynniki, które zostały poddane analizie, to: przebieg i tolerancja leczenia w jego trakcie, ocena wczesnych powikłań popromiennych, ocena późnych powikłań popromiennych, wpływ wielkości guza i jego lokalizacji na wystąpienie powikłań, czas realizacji napromieniania oraz ocena kontroli miejscowej.

Praca ma charakter oceny retrospektywnej danych dostępnych w dokumentacji Dolnośląskiego Centrum Onkologii. Materiał oparty jest na grupie 170 chorych (55 kobiet, 115 mężczyzn), leczonych w latach 2011-2019, u których zrealizowano radioterapię stereotaktyczną guzów płuca przy użyciu techniki VMAT. Autorka przedstawia charakterystykę populacyjno-kliniczną badanej grupy, tj. wiek, płeć, choroby współistniejące, FEV1 % wartości należnej. Następnie skupia się na charakterystyce guzów, z uwzględnieniem: rozpoznania histopatologicznego i stopnia zaawansowania wg UICC, braku rozpoznania histopatologicznego, lokalizacji guza, ilości zmian, lateralizacji, charakteru guza (nawrotowy, przerzutowy). Skrupulatnie opisuje również przebieg planowania leczenia oraz samej jego realizacji na przyspieszaczu liniowym, co ilustruje stosownymi fotografiami. Uzasadnia wybór schematu frakcjonowania (dominujące schematy: 5 x 10 Gy – 32%, 5 x 11 Gy – 28%, 3 x 18 Gy – 19%, 8 x 7.5 Gy – 10% grupy badanej). Analiza statystyczna została przeprowadzona przy pomocy szerokiego wyboru testów, m. in.: Manna-Whitneya, niezależności χ^2 , Walda, Shapiro-Wilka, korelacji rang Spearmana. Autorka podaje, że „w badaniu przeprowadzono analizę przeżycia metodą Kaplana-Maiera”, co należało uściślić, ponieważ samo „przeżycie” jest zbyt szerokim pojęciem, a w badaniu oceniano kontrolę miejscową. Przyjęto standardowy poziom istotności $\alpha = 0.05$.

Kolejny rozdział przedstawia uzyskane wyniki (13 stron). Tekst uzupełniony jest licznymi tabelami oraz wykresami, które poprawiają jego czytelność. Analizie Doktorantka poddała parametry zgodnie z założonymi celami badawczymi. Ich omówienie przedstawiła w kolejnym rozdziale.

W „Dyskusji” Autorka omawia szczegółowo uzyskane przez siebie wyniki, prezentując je na tle starannie dobranej literatury. Profil toksyczności radioterapii stereotaktycznej guzów płuca przeprowadzonej techniką VMAT był korzystny. Popromienne odczyny wystąpiły ogólnie u 13% badanej grupy ($n = 22$), 1 przypadek odczynu 4 stopnia dotyczył złamania żeber, nie było odczynów 5 stopnia. Autorka wskazuje, że są to dane zgodne z przytoczonymi przez nią w literaturze. Z przedstawionych danych wynika również, że ryzyko wystąpienia powikłań popromiennych wzrasta wraz ze wzrostem objętości napromienianych (GTV, ITV, PTV), nie ma natomiast wpływu na jej wystąpienie lateralizacja zmiany oraz jej lokalizacja w obrębie miąższu płuca (centralna, obwodowa, w pobliżu ściany klatki piersiowej). Poddany analizie został również czas leczenia, oddzielnie włączając przygotowanie chorego, weryfikację obrazową oraz napromienianie, jak i wyłącznie ekspozycję na promieniowanie. Całkowity czas potrzebny do zrealizowania frakcji wynosił średnio 21.7 min., natomiast średni czas ekspozycji 5.04 min. Z punktu widzenia organizacji pracy i jej optymalizacji w zakładach radioterapii, są to dane bardzo istotne i użyteczne. Ponadto, Autorka słusznie nadmienia, że krótszy czas leczenia wpływa na jego precyzję i komfort pacjenta. Kontrola miejscowa, według zebranych przez Doktorantkę danych, wyniosła: 1-roczną 85%, 2-letnią 83%. Wszystkie niepowodzenia miejscowe miały miejsce w ciągu 24 miesięcy od leczenia. Wynik ten jest zgodny z przytoczoną literaturą.

Podsumowaniem przedstawionej pracy są wnioski, które Doktorantka prezentuje w postaci pięciu punktów. W pracy wykazano, że zastosowanie techniki VMAT w SBRT guzów płuca jest bezpieczne, odsetek powikłań jest niski. Najczęstszymi odczynami późnymi są te ze strony ściany klatki piersiowej (co implikuje konieczność zachowania szczególnej ostrożności przy doborze odpowiedniego schematu frakcjonowania oraz przy planowaniu leczenia). Ryzyko popromiennych powikłań rośnie wraz ze wzrostem objętości guza. Czas realizacji napromieniania techniką VMAT jest krótki, co ma istotne znaczenie zarówno dla pacjenta, jak i pracy zakładu radioterapii. Napromienianie SBRT techniką VMAT zapewnia bardzo dobrą kontrolę miejscową, co jest istotne, ponieważ zazwyczaj kwalifikowani do takiej terapii są chorzy starsi, z licznymi obciążeniami kardiologiczno-pulmonologicznymi i ograniczonymi możliwościami zastosowania innego leczenia.

Wnioski odzwierciedlają uzyskane przez Autorkę wyniki oraz wyczerpują postawione cele pracy badawczej.

Rozprawa napisana jest profesjonalnym językiem, do którego nie można mieć większych zastrzeżeń. Jednakże korzystając z przywileju i obowiązku recenzenta, muszę odnieść się krytycznie do przygotowania redakcyjnego pracy. Niestety, dostrzegłem w niej błędy interpunkcyjne, gramatyczne, przestawione lub brakujące litery, częściowo nieprzetłumaczone z języka angielskiego dane w tabelach. Powyższe nie wpływają na ocenę merytoryczną pracy, ale utrudniają jej odbiór i uważam, że zanim rozprawa zostanie opublikowana, na co zasługuje, wszystkie te błędy powinny zostać wyeliminowane.

RN: BM

Podsumowując, stwierdzam, że praca lek. Igi Skrzypczyńskiej „Bezpieczeństwo i skuteczność terapii łukowej przy realizacji stereotaktycznej radioterapii nowotworowych guzów płuca” stanowi oryginalne opracowanie Autorki, wykazuje jej wiedzę w reprezentowanej dyscyplinie nauki oraz potwierdza umiejętność prowadzenia pracy naukowej. Wszelkie uwagi krytyczne przeze mnie przedstawione nie zmieniają pozytywnej oceny pracy jako całości. **Stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji dysertacja doktorska spełnia ustawowe kryteria (art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i na tej podstawie wnioskuję o jej dopuszczenie do publicznej obrony.**



Prof. dr hab. n. med. Stanisław Góźdz

