

Kielce 2023 01 24

Ocena rozprawy doktorskiej

Autor rozprawy: mgr Igor Piotrowski

Tytuł rozprawy: Wpływ zaawansowanych technik radioterapii na odpowiedź biologiczną *in vitro*

Promotor rozprawy: dr hab. Wiktoria Suchorska

Syntetyczne przedstawienie pracy

Rozprawa doktorska mgr Igora Piotrowskiego przedstawiona jest w postaci polskojęzycznego streszczenia trzech publikacji w czasopismach naukowych z systemem *peer-review*, gdzie kandydat jest pierwszym i korespondencyjnym autorem pracy 1, pierwszym autorem pracy 2 i drugim autorem pracy 3. Prace te to:

1. Cellular Damage in the Target and Out-Of-Field Peripheral Organs during VMAT SBRT Prostate Radiotherapy: An In Vitro Phantom-Based Study.
Piotrowski I, Kulcenty K, Suchorska W, Rucinski M, Jopek K, Kruszyna-Mochalska M, Skrobala A, Romanski P, Ryczkowski A, Borowicz D, Matuszak N, Malicki J. *Cancers (Basel)*. 2022 May 30;14(11):2712. doi: 10.3390/cancers14112712.
2. Surgical wound fluids from patients treated with intraoperative radiotherapy induce radiobiological response in breast cancer cells.
Piotrowski I, Kulcenty K, Murawa D, Suchorska W. *Med Oncol*. 2018 Dec 31;36(2):14. doi: 10.1007/s12032-018-1243-z.
3. Wound fluids collected postoperatively from patients with breast cancer induce epithelial to mesenchymal transition but intraoperative radiotherapy impairs this effect by activating the radiation-induced bystander effect.
Kulcenty K, **Piotrowski I**, Zaleska K, Wichtowski M, Wróblewska J, Murawa D, Suchorska WM. *Sci Rep*. 2019 May 27;9(1):7891. doi: 10.1038/s41598-019-44412-y.

Streszczenie zawarte jest na 15 stronach tekstu i zawiera odnośniki do 50 pozycji literaturowych. Streszczenie podzielone jest na wstęp zawierający wprowadzenie do problematyki, cel ogólny i cele szczegółowe odpowiadające treści każdej publikacji oraz podsumowanie.

Ogólnym celem rozprawy było badanie wpływu nowoczesnych technik teleradioterapii na odpowiedź komórek prawidłowych (publikacja 1) i nowotworowych (publikacje 2 i 3). Tematem scalającym wszystkie trzy publikacje, co odzwierciedla tytuł rozprawy, jest problematyka efektów promieniowania na komórki narażone podczas radioterapii. Publikacja 1 ma jednak zupełnie inny cel niż publikacja 2 i 3. W publikacji 1 autor analizuje problem promieniowania rozproszonego na efekty komórkowe potencjalnie prowadzące do zmian nowotworowych w komórkach prawidłowych. Praca dotyczy zatem problemu nowotworów wywołanych przez radioterapię (tzw. *second primary cancers* – SPC) i, co za tym idzie, ochrony radiologicznej pacjenta. Prace 2 i 3 skupiają się na problemie korzyści stosowania radioterapii śródoperacyjnej pod kątem polepszenia wyleczalności choroby

nowotworowej. Tu badanie skupia się na efektach promieniowania na komórkach nowotworowych. Rozbieżność tematów publikacji wchodzących w skład rozprawy nie stanowi problemu pod względem ich stosowności do uzyskania stopnia doktora, ale warta jest zaznaczenia ponieważ z niej wynika uwaga krytyczna zamieszczona w końcowej części niniejszej oceny.

Do rozprawy włączono odbitki prac stanowiące cykl publikacji. Prace te to:

1. Cellular Damage in the Target and Out-Of-Field Peripheral Organs during VMAT SBRT Prostate Radiotherapy: An In Vitro Phantom-Based Study.
Piotrowski I, Kulcenty K, Suchorska W, Rucinski M, Jopek K, Kruszyna-Mochalska M, Skrobala A, Romanski P, Ryczkowski A, Borowicz D, Matuszak N, Malicki J. *Cancers (Basel)*. 2022 May 30;14(11):2712. doi: 10.3390/cancers14112712.
2. Wound fluids collected postoperatively from patients with breast cancer induce epithelial to mesenchymal transition but intraoperative radiotherapy impairs this effect by activating the radiation-induced bystander effect.
Kulcenty K, **Piotrowski I**, Zaleska K, Wichtowski M, Wróblewska J, Murawa D, Suchorska WM. *Sci Rep*. 2019 May 27;9(1):7891. doi: 10.1038/s41598-019-44412-y.
3. Intraoperative Radiotherapy of Breast Cancer and Its Biological Effects.
Piotrowski I, Kulcenty K, Wichtowski M, Murawa D, Suchorska W. *Breast Care (Basel)*. 2017 May;12(2):109-113. doi: 10.1159/000454673.

Praca 1 odpowiada pozycji 1 w liście publikacji wchodzących w skład rozprawy. Praca 2 odpowiada pozycji 3, natomiast praca 3 jest artykułem przeglądowym związanym tematycznie z pozycją 2 i 3, ale nie objętym w streszczeniu rozprawy. Przyczyna niewłączenia do rozprawy odbitki publikacji stanowiącej treść rozprawy i włączenie odbitki publikacji nie objętej w streszczeniu nie jest uzasadniona. Traktuję to jako błąd edytorski bez wpływu na merytoryczną ocenę rozprawy. Uważam jednak, że błąd ten wyklucza możliwość jej wyróżnienia.

Opinia o poprawności i oryginalności postawionej tezy i w jakim stopniu została ona wykazana

Tezą pracy jest założenie konieczności lepszego poznania 1) wpływu promieniowania rozproszonego poza objętością tarczową na ryzyko choroby nowotworowej wywołanych przez radioterapię; oraz 2) wpływu radioterapii śródoperacyjnej na właściwości pronowotworowe wysięku z rany pooperacyjnej.

Obie tezy są słuszne i dotyczą bardzo aktualnych pytań w radioterapii onkologicznej. Oryginalnymi aspektami prac są 1) zastosowanie fantomu z doskonałą dozymetrią i bardzo czułych metod oceny reakcji komórek na promieniowanie; 2) analiza wpływu wysięku na indukcję efektu widza (sąsiedztwa) w komórkach nowotworowych przy zastosowaniu szerokiego panelu czułych metod oceny reakcji komórek na promieniowanie.

Opinia o analizie źródeł świadczącej o dostatecznej wiedzy autora w danej dyscyplinie naukowej

Wiedzę autora oceniam jak bardzo dobrą: wstęp do rozprawy oraz wstępy i dyskusje publikacji są napisane bardzo obszernie i podparte dużą liczbą odsyłaczy do pozycji literaturowych. Na określenie zasługują też dobrze napisany artykuł przeglądowy na temat wpływu radioterapii śródoperacyjnej na mikrośrodowisko guza (doi: 10.1159/000454673), który kandydat (błędnie) dołączył do rozprawy jako pozycja 3. Jest jasne, że kandydat posiada wiedzę pozwalającą na wkroczenie na samodzielną ścieżkę kariery naukowej.

Opinia o pozycji rozprawy w stosunku do stanu wiedzy reprezentowanych przez literaturę światową

Badania stanowiące treść rozprawy dotyczą bardzo aktualnych tematów radioterapii onkologicznej. W publikacji 1 autor, stosując czułe metody badawcze, pokazuje że technika SBRT VMAT stosowana w leczeniu raka prostaty nie wywołuje znacznych skutków w komórkach znajdujących się w położeniu peryferyjnym w stosunku do objętości tarczowej. W publikacjach 2 i 3 autor udowadnia, że radioterapia śródoperacyjna działa antynowotworowo na lokalne mikrośrodowisko guza poprzez zmianę właściwości biologicznych wysięku z rany pooperacyjnej. We wszystkich publikacjach autor stosował nowoczesne metody biologii molekularnej włączając badania o szerokiej przepustowości.

Opinia o znaczeniu uzyskanych wyników dla danej dyscypliny naukowej

Lepsze zrozumienia działania niskich dawek na tkanki prawidłowe oraz udowodnienie przeciwnowotworowego wpływu radioterapii śródoperacyjnej na mikrośrodowisko guza stanowią ważny wkład do stanu wiedzy, czego dowodem są trzy publikacje naukowe na których opiera się rozprawa i które opublikowano w dobrych czasopismach międzynarodowych z systemem *peer review*.

Opinia o umiejętności autora do poprawnego i przekonującego przedstawienia uzyskanych przez siebie wyników

Umiejętność tę oceniam wysoko. Autor jasno opisał zarówno tło badań jak i metodykę. Dyskusja wyników jest dobra i wyczerpująca. Zdolność jasnego opisu interdyscyplinarnych elementów pracy (dozymetrycznych, onkologicznych i biologicznego) zasługuje na podkreślenie.

Krytyczne uwagi

Jak podkreśliłem powyżej, rozprawa dotyka dwóch aspektów nowoczesnej radioterapii onkologicznej: 1) wpływu radioterapii na ryzyko wywołanej przez nią choroby nowotworowej (publikacja 1); oraz 2) wpływu radioterapii śródoperacyjnej na zmniejszenie właściwości pronowotworowych wysięku z rany pooperacyjnej w stosunku do komórek nowotworowych pozostałych w łożu (publikacje 2 i 3). W rozprawie brakuje próby połączenia obu aspektów w dyskusji podsumowującej wyniki. Autor nie nazywa po imieniu

zasadniczego problemu radioterapii: promieniowanie jest mieczem obusiecznym - stosowane do leczenia nowotworów równocześnie samo wywołuje nowotwory. Rozprawa dotyka obu aspektów problemu, ale traktuje je osobno. Tak jakby stosowanie radioterapii śródoperacyjnej nie stanowiło problemu pod względem nowotworów popromiennych. Czytając publikację 1 można odnieść wrażenie, że problem chorób nowotworowych wywołanych przez radioterapię dotyczy tkanek peryferyjnych. Tymczasem analiza lokalizacji nowotworów wywołanych radioterapią pokazuje, że tak nie jest: większość nowotworów powstaje w bliskim sąsiedztwie objętości tarczowej (Diallo i wsp., Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 74: 876–883, 2009, Dörr i Herrmann J. Radiol. Prot. 22 A117, 2002). W jakim stopniu odpowiedzialny za to może być efekt widza przenoszony przez odpowiedź immunologiczną (wysiłek)? Być może wcale i szukanie odpowiedzi na to pytanie leży poza celem rozprawy. Ale szkoda, że autor nie dotknął tego problemu w dyskusji podsumowującej rozprawę. Mam nadzieję, że ta uwaga krytyczna, która nie wpływa na pozytywną ocenę dorobku kandydata, uzmysłowi mu wartość szerszego widzenia problemów naukowych, czyli „*thinking out of the box*”.

Wniosek

Na podstawie powyższej recenzji wnioskuję do Kapituły Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o **dopuszczenie rozprawy doktorskiej do publicznej obrony.**



Prof. dr hab. Andrzej Wójcik