

Gliwice, 26.01.2023r.

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

Recenzja
rozprawy doktorskiej mgr Igora Piotrowskiego

**Wpływ zaawansowanych technik radioterapii na odpowiedź
biologiczną in vitro**

Rozprawa doktorska pana mgr Igora Piotrowskiego „*Wpływ zaawansowanych technik radioterapii na odpowiedź biologiczną in vitro*” spełnia wymogi Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Dlatego wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, o dopuszczenie Doktoranta, mgr Igora Piotrowskiego, do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Uzasadnienie

Recenzowana rozprawa doktorska porusza bardzo ważne zagadnienie związane z radioterapią, jakim są efekty biologiczne wywołane przez promieniowanie jonizujące w tkankach zdrowych, które otaczają guz nowotworowy. Obecnie stosowane w planowaniu leczenia algorytmy komputerowe, wyliczają rozkłady dawek fizycznych. Dawka fizyczna to nic innego jak energia zabsorbowana w jednostce masy. Nie uwzględnia ona efektów biologicznych, a prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia, czy też powikłań popromiennych lub wznowy związane jest z efektami biologicznymi, które zależą od wielu parametrów; dawki frakcyjnej, sposobu jej frakcjonowania, dawki całkowitej czy też całkowitego czasu leczenia. W planowaniu leczenia szczególnie ważna jest minimalizacja prawdopodobieństwa powikłań popromiennych poza napromienianym obszarem. Wszystkie najnowsze techniki napromieniania zostały wprowadzone do praktyki klinicznej, w celu ograniczenia dawki w narządach zdrowych, poza polem wiązki. Dlatego badania, które poszerzają naszą wiedzę o zjawiska biologiczne poza polem napromieniania są bardzo ważne. Uważam, że ten kierunek badań jest jednym z ważniejszych w radioterapii. Wyjaśnienie co się „dzieje” poza obszarem napromienianym, nie tylko w bezpośrednim sąsiedztwie guza nowotworowego, ale w „znacznej” odległości w obszarach gdzie algorytmy obliczające dawki ekstrapolują ich wartości, może w przyszłości pozwolić planującym na wybór optymalnej techniki napromieniania, która będzie minimalizować dawkę (uwzględniającą efekty biologiczne) w tkankach zdrowych. Należy w tym miejscu przypomnieć, że efekty biologiczne zależą od liniowego przekazu energii oraz od względnej skuteczności biologicznej i są cechą charakteryzującą tkanki. W dużej odległości od wiązki promieniowania, energia promieniowania znacznie różni się od wartości w polu wiązki, ponieważ wzrasta wartość promieniowania rozproszonego, którego skuteczność biologiczna może być znacznie większa niż wynika to z wartości dawki fizycznej. Ponieważ wartość energii jest znacznie mniejsza, a liniowy przekaz energii – większy, dlatego prawdopodobieństwo miejscowych wczesnych, czy późnych powikłań może być większe niż wynika to z obliczonej wartości dawki fizycznej. Badania prowadzone przez mgr Piotrowskiego są niewątpliwie bardzo oryginalne. W literaturze nie znajdujemy zbyt wielu publikacji, które dotyczą tych zagadnień. Doktorant, do

oceny efektów biologicznych stosował różne testy biologiczne, co świadczy o jego dobrym przygotowaniu i wiedzy biologicznej. Oczywiście, w recenzowanej pracy doktorskiej każdy wynik testu biologicznego skorelowany jest z pomiarem dawki fizycznej. Pomiary tych dawek wykonał stosując znane z dozymetrii klinicznej metody pomiarowe. Warto zaznaczyć, że pomiary małych dawek, rzędu miligrejów wymagają dobrego przygotowania eksperymentu. Recenzowana dysertacja jest kontynuacją tematyki związanej z pracą magisterską Doktoranta, co świadczy o bardzo przemyślanym kierunku rozwoju naukowego.

Mgr Piotrowski odbył trzy zagraniczne staże naukowe, co z całą pewnością wpłynęło na jego umiejętności przeprowadzania eksperymentów naukowych oraz pozwoliło nawiązać współpracę naukową z University of Central Florida w zakresie badań dotyczących hipoksji w nowotworach głowy i szyi. Był współwykonawcą projektów naukowych: NCN SONATA, w którym badał wpływ radioterapii śródoperacyjnej przeprowadzanej w raku piersi na modyfikację środowiska rany pooperacyjnej oraz projektu naukowego, również finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki – OPUS, który dotyczył wpływu techniki SBRT w leczeniu raka gruczołu krokowego na narządy anatomiczne znajdujące się poza wiązką terapeutyczną. Te zagadnienia są przedmiotem recenzowanej pracy doktorskiej pan magistra Igora Piotrowskiego.

Dorobek naukowy obejmuje artykuły naukowe o sumarycznym współczynniku 57,981; punktach MNiSW – 1500, wskaźnik Hirscha – 6, a liczba cytowań 91 (szkoda, że Doktorant nie podał informacji o liczbie publikacji).

Analiza pracy i uwagi merytoryczne

Recenzowana praca jest zbiorem trzech publikacji:

1. Piotrowski I., Kulcenty K., Suchorska W., Ruciński M., Jopek K., Kruszyna-Mochalska M., Skrobała A., Romański P., Ryczkowski A., Borowicz D. Matuszak N., Malicki J., *Cellular Damage in the Target and Out-Of-Field Peripheral Organs during VMAT SBRT Prostate Radiotherapy: An In vivo Phantom-Based Study*, *Cancers*. 2022; 14(11):2712;

2. Piotrowski I., Kulcenty K., Murawa D., Suchorska W., *Surgical wound fluids from patients treated with inoperative radiotherapy induce radiobiological response in breast cancer cells*, Med. Oncol., 2018 Dec 31;36(2):14,
3. Kulcenty K., Piotrowski I., Zaleska K., Wichtowski M., Wróblecka J., Murawa D., Suchorska W., *Wound fluids collected postoperatively from patients with breast cancer induce epithelial to mesenchymal transition but inoperative radiotherapy impairs this effect by activating the radiation – induced bystander effect.*, Sci. Rep. 2019 May 27;9(1):7891;

Te trzy publikacje stanowią podstawę do postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora. Całość rozprawy to 97 stron, 9 rozdziałów. W rozdziale drugim Doktorant przedstawił swoją aktywność naukową oraz dorobek naukowy. W tej części zabrakło informacji o całkowitej liczbie publikacji oraz spisie publikacji naukowych, których Doktorant jest autorem lub współautorem. Tematyka dorobku naukowego, opisana w trzech publikacjach, związana jest z badaniami efektów biologicznych wywołanych poza wiązką terapeutyczną oraz wpływem śródoperacyjnego napromieniania raka piersi na redukcję pronowotworowych właściwości mikrośrodowiska rany pooperacyjnej.

Pierwsza publikacja dotyczy oceny wpływu techniki VMAT na efekty biologiczne w narządach zdrowych poza wiązką promieniowania. Istotą badań była ocena wpływu techniki VMAT na odpowiedź radiobiologiczną przez pomiar pęknięć DNA, frakcji przeżywalności komórek i różnic w profilu ekspresji genów w narządach odległych (pęcherzu moczowym, rektum oraz jelitach). Uważam, że zabrakło w niej porównania z technikami konformalnymi - niedynamicznymi. Warto by zatem sprawdzić jakie są efekty biologiczne spowodowane zastosowaniem technik konformalnych w ocenianych narządach. Z badać efekty biologiczne dla linii komórkowych zgodnych z badanymi narządami oraz ocenić je dla komórek nowotworowych gruczołu krokowego. Wydaje się, że Doktorant zauważył tę konieczność, pisząc w podsumowaniu pierwszej pracy „*Additional research is needed to determine whether the radiobiological effects observed in the peripheral organs are validated in a clinical context.*”

Dwie kolejne prace dotyczą wspólnego zagadnienia jakim jest napromienianie śródoperacyjne w czasie zabiegu chirurgicznego raka piersi. Doktorant zbadał indukowanie agresywnego fenotypu resztkowych komórek

raka piersi, które zmieniają właściwości wysięku z rany pooperacyjnej oraz efekt sąsiedztwa wywołany przez promieniowanie. Wspólnym wnioskiem z obu prac jest ważna informacja, że zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w czasie zabiegu chirurgicznego raka piersi zwiększa szansę na zniszczenie komórek nowotworowych w obrębie pola operacji, co przekłada się bezpośrednio na wzrost prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia. Przedstawione badania mogą mieć istotne znaczenie kliniczne, wymagają jednak większej liczby pacjentów, zwłaszcza w badaniu opisanym w drugim artykule.

Wspólnym mianownikiem badań wykonanych przez Doktoranta jest wpływ promieniowania jonizującego na tkanki (komórki) znajdujące się poza polem wiązki terapeutycznej. Chociaż o wiązce terapeutycznej, w rozumieniu radioterapii, trudno jest mówić w przypadku radioterapii śródoperacyjnej. Zastosowano podobne testy biologiczne do oceny badanych efektów, co pozwala na połączenie tych badań i jest uzasadnieniem, aby można było mówić o ich spójności. Tym niemniej uważam, że tytuł dysertacji nie odpowiada wykonanym badaniom. Dwie z trzech prac dotyczą radioterapii śródoperacyjnej, która nie jest zaliczona do zaawansowanych technik radioterapii. Ponadto Doktorant w pierwszej publikacji badał efekty biologiczne w znacznej odległości od guza nowotworowego, w dwóch pozostałych w bezpośrednim sąsiedztwie łoża po guzie nowotworowym. Fakt, są to komórki tkanki poza wiązką terapeutyczną i to jest wspólnym mianownikiem wykonanych badań.

Uwagi edytorskie

Recenzowana praca napisana jest bardzo starannie. Nie znalazłem istotnych potknięć edytorskich. Przedmiot badań opisany jest w sposób precyzyjny i jednoznaczny. Należy jednak dodać, że moja uwaga dotyczy streszczenia badań, które zostały przedstawione w trzech artykułach naukowych, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach.

Pytanie do Doktoranta

1. W technice VMAT dawka integralna jest większa niż w technikach konformalnych (niedynamicznych). Z badań przedstawionych w pierwszej publikacji wynika, że uszkodzenia w komórkach są wywoływane w miejscach znacznie oddalonych od wiązki promieniowania. Czy Doktorant zna badania (dane literaturowe), które by potwierdzały lub zaprzeczały, że techniki typu VMAT mogą indukować nowotwory wtórne? Innymi słowy, czy mała dawka promieniowania w znacznej odległości od napromienianej objętości może być przyczyną pojawienia się nowotworów wtórnych?
2. Doktorant w swoich badaniach używa dwóch rodzajów promieniowania: fotonowego i elektronowego. Czy rodzaj promieniowania ma wpływ na powstałe uszkodzenia, tzn. czy taka sama dawka promieniowania elektronowego i fotonowego wywołuje identyczne efekty biologiczne? Czy nie należałoby przeprowadzić tych badań dla tego samego rodzaju promieniowania?

Krzysztof Ślosarek

