



Poznań, dnia 14 grudnia 2022 roku

Dr hab. Bernadeta Dobosz, prof. UAM  
Wydział Fizyki  
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Bartnikowskiej  
Pt.: „Badanie możliwości wykorzystania alternatywnej procedury radioterapii adaptacyjnej w nowotworach miednicy z zastosowaniem opracowanego fantomu”

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Agnieszki Bartnikowskiej została wykonana pod kierunkiem prof. UO dr hab. Dariusza Mana w Pracowni Fizyki Medycznej Opolskiego Centrum Onkologii. Poświęcona jest ona radioterapii, w szczególności możliwości wykorzystania alternatywnej procedury radioterapii adaptacyjnej w nowotworach miednicy.

Choroby nowotworowe, obok chorób układu krążenia, są główną przyczyną śmiertelności na całym świecie. Głównymi metodami leczenia nowotworów są aktualnie ich chirurgiczne usuwanie, chemioterapia oraz radioterapia. Metodę uzupełniającą leczenie może stanowić także hipertermia. Prowadzone aktualnie badania dotyczą możliwości zastosowania i skuteczności leczenia za pomocą immunoterapii. Jeśli chodzi o wykorzystanie promieniowania jonizującego najbardziej obiecująca jest terapia protonowa, w Polsce dostępna tylko w Krakowie. Dlatego tak ważny jest rozwój oraz doskonalenie dostępnych sposobów leczenia, w tym takich jak radioterapia.

Rozprawa doktorska mgr Agnieszki Bartnikowskiej została napisana w języku polskim i ma charakter tradycyjny. Liczy 136 stron, na których przedstawiono rozdziały: Wstęp, Cel badań, Materiał badawczy, Metodyka badań, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Literatura. Na końcu znalazły się: spis skrótów, rysunków, tabel, wykresów oraz równań. W pracy nie zamieszczono streszczenia i abstraktu, co bez wątpliwości pozwoliłoby już na początku zapoznać się wstępnie czytelnikowi z jej celem, sposobem jego realizacji/osiągnięcia oraz wynikami.

W pierwszym rozdziale – Wstęp, Autorka przedstawiła podstawy fizyczne radioterapii. Dokonała podziału promieniowania na jonizujące i niejonizujące oraz opisała zasadę

działania typowego akceleratora stosowanego klinicznie. Następnie scharakteryzowała promieniowanie X i opisała kolejno jego oddziaływanie z materią, najpierw fizyczne, uwzględniając efekt fotoelektryczny, zjawisko Comptona oraz tworzenie par elektron – pozyton, a następnie także oddziaływanie chemiczne i biologiczne. W dalszej części tego rozdziału opisane zostało oddziaływanie promieniowania X z materią żywą. Kolejne zagadnienia zawarte we Wstępie dotyczą ściślej tematyki pracy, tzn. opisane zostały techniki radioterapii nowotworów miednicy a także dokonano dość obszernego przeglądu literatury na temat radioterapii adaptacyjnej nowotworów miednicy. Następnie Doktorantka zajęła się „stroną techniczną”, to znaczy opisała jak przebiega proces przygotowania planu leczenia w radioterapii, kalibracja krzywej CT-ED, podała definicję obszaru tarczowego oraz wskazała możliwe błędy, jakie mogą pojawić się podczas przygotowania i przebiegu leczenia oraz ich wpływ na jego rezultat. W dalszej kolejności opisane zostały algorytmy kalkulacji dawki w systemie planowania leczenia oraz metody weryfikacji i kontroli dawki promieniowania. Wybór opisanych zagadnień oraz ich kolejność zostały przedstawione w sposób przemyślany.

W drugim rozdziale rozprawy doktorskiej przedstawiony został cel pracy, za który Doktorantka postawiła sobie zbadanie możliwości wykorzystania alternatywnej procedury radioterapii adaptacyjnej w nowotworach miednicy. Aby go zrealizować wykonała w technice druku 3D fantom, który następnie wypełniła materiałem tkankopodobnym. Potrzeba realizacji tych badań związana jest ze zmianami geometrii pacjenta podczas kursu frakcjonowania radioterapii. Ponadto w rozdziale tym zdefiniowanych zostało osiem celów pośrednich.

Rozdział trzeci to Materiał badawczy, w którym Doktorantka opisała proces przygotowania fantomu, uwzględniając opis materiałów użytych do jego wykonania – polimerów, oraz wpływu na tego typu materiały promieniowania jonizującego.

Kolejny rozdział to Metodyka badań, w której opisane zostały poszczególne etapy badań oraz analizowane plany leczenia. Doktorantka wykorzystwała w swoich badaniach dwa najczęściej stosowane schematy leczenia 23x200 cGy (dawka całkowita 46 Gy) oraz 28x180 cGy (dawka całkowita 50,4 Gy) uwzględniając stopień wypełnienia pęcherza moczowego oraz odbytnicy.

Wyniki uzyskane w trakcie badań zostały przedstawione głównie w formie tabel i wykresów. Na początku przedstawiono krzywe kalibracyjne CT-ED, a następnie krzywe doświadczalne dla fantomu Gammex w systemie planowania leczenia Monaco i RayStation. Wyniki te zostały porównane z otrzymanymi dla wykonanego w ramach badań fantomu. Dokonano również kontroli jakości podczas leczenia dla obrazów CT oraz CBCT. W kolejnych podrozdziałach Doktorantka wykonała analizę porównawczą dawki zaplanowanej w obszarze tarczowym w planie referencyjnym i adaptowanych dla dwóch schematów leczenia. W analizie porównawczej uwzględnione zostały różne objętości organów krytycznych. W ostatnim etapie zbadany został wpływ promieniowania jonizującego na użyty

do wydrukowania fantomu kopolimer octanu winylu (EVA). Zebrane wyniki zostały przedyskutowane pod kątem dopasowania krzywej CT-ED dla CT oraz użyteczności metody CBCT jako podstawowego badania do adaptacji planu leczenia za pomocą radioterapii. Doktorantka dokonała oceny korzyści wynikających z adaptacji planu leczenia i jej wpływu na obniżenie dawki promieniowania w organach krytycznych. Ocenie poddała możliwość kontroli dozymetrycznej zaadaptowanego planu leczenia przed wdrożeniem klinicznym oraz w trakcie napromieniania. W pracy przedyskutowana została również przydatność różnych detektorów matrycowych w kontroli jakości alternatywnej procedury adaptacji planu leczenia oraz wykorzystanie tradycyjnej linii terapeutycznej w zaproponowanej w pracy procedurze radioterapii nowotworów miednicy. W ostatniej części Dyskusji, Doktorantka stwierdziła, że kopolimer octanu winylu (EVA) ze względu na swoje cechy, takie jak wysoka odporność chemiczna oraz odporność na promieniowanie jonizujące może być stosowany w badaniach dozymetrycznych.

Ostatni rozdział pracy, nie licząc dodatków, to wnioski. Autorka pracy podsumowała wyniki przeprowadzonych przez siebie badań stwierdzając, że zaproponowana przez Nią alternatywna procedura radioterapii adaptacyjnej spełnia wymagania dotyczące wykorzystania dostępnej, tradycyjnej ścieżki terapeutycznej, jednak codzienne wykonywanie ponownego przeliczenia zaplanowanej pierwotnie dawki z planu bazowego okazało się być wyzwaniem głównie ze względu na konieczność wyznaczenia krzywej kalibracyjnej CT – gęstości masowej. W celu sprawdzenia poprawności wyznaczania wyżej wymienionej krzywej za pomocą automatycznego algorytmu badania powinny być kontynuowane. Na podstawie otrzymanych wyników, Autorka rozprawy stwierdziła, że w obszarze niskich dawek promieniowania, zmiana wypełnienia pęcherza moczowego ma większe znaczenie przy prawidłowym dostarczaniu dawki niż zmiana wypełnienia odbytnicy. Zarówno cel główny, jaki postawiła sobie Doktorantka, czyli zbadanie możliwości wykorzystania alternatywnej procedury adaptacyjnej radioterapii nowotworów miednicy, jak i cele pośrednie, zostały przez Autorkę zrealizowane, a przeprowadzone badania i zebrane wyniki otwierają nowe perspektywy dla rozwoju terapii.

Po przeczytaniu pracy nie ma wątpliwości, że podjęty przez Doktorantkę temat jest ważny z punktu widzenia rozwoju metody radioterapii i ulepszania obecnie dostępnych rozwiązań. Autorka włożyła dużo pracy w zebranie i przeanalizowanie przedstawionych w rozprawie doktorskiej wyników badań. Są jednak miejsca, które wymagają wyjaśnienia/uzupełnienia. Dlatego poniżej zamieszczam listę uwag, komentarzy i pytań:

- 1) Jak wspomniano wcześniej brak zamieszczenia w pracy streszczenia i abstraktu;
- 2) Str. 7: „Jeśli foton wchodzi i wychodzi z ośrodka...”, „...oddziaływania kolumbowski...”
- 3) Str. 8: „...jest głównie szczytowa w kierunku do przodu...”, „Każda kliniczna wiązka fotonów wytwarzana jest przez daną energię kinetyczną elektronu...”
- 4) Str. 9 i powtórzenia na kolejnych: „produkcja par elektron i pozyton”

- 5) Niektóre rysunki np. 2, 3, itd. mogłyby mieć opisy wykonane w języku polskim, poza tym do wielu rysunków nie ma odniesienia w tekście.
- 6) Str. 12: „W rezultacie, wykres funkcji energii fotonu jest skomplikowaną zależnością.” – przydałoby się zamieścić taki wykres w pracy.
- 7) Str. 16: „... jak ma to miejsce w przypadku elektronu ujemnego.”, „Komórki potrzebują czasu, aby umrzeć; w rzeczywistości po małych dawkach promieniowania...”
- 8) Str. 19: „...systemy...obliczały dawkę...”
- 9) Str. 21: „...seansy terapeutycznego radioterapią...”, „...najbardziej rozciągliwa i elastyczna niż...”
- 10) Str. 22: „...następne badania przedstawiły..”, na tej stronie zostały opisane powikłania po radioterapii pochodzące z różnych badań, dotyczące zarówno mężczyzn i nowotworu prostaty jak i kobiet z nowotworem szyjki macicy, a jest tylko jedno cytowanie [24].
- 11) Str. 23: „...ma to na celu najcelniejsze...”
- 12) Str. 24: „Wyniki przedstawionych badań przedstawiają, że w wyniku...”, pojawia się tutaj skala LENT SOMA, o której należałoby dodać informacje
- 13) Str. 25: „...prognozę na poziomie 95% czułości.”
- 14) Str. 29: „Różnice te dzielą się na dzienne zmiany ułożenia oraz zmienność przygotowania.”
- 15) Str. 30: „...duże chybień geograficzne.”, „...podczas gdy błędy losowe będą skierowane w różnych kierunkach dla różnych frakcji.”
- 16) Str. 31: „...rozsiwów komórek nowotworowych na poziomie komórkowym...”
- 17) Str. 32: „...wkład do fotonu pierwotnego zanieczyszczającego foton i elektron.”
- 18) Str. 33: „...algorytm może obliczyć dawkę...”, „...metoda jest w stanie obliczyć...”
- 19) Str. 34: brak wyjaśnienia w legendzie skrótów użytych na wykresach.
- 20) Str. 36: „...składu pacjenta.”
- 21) Str. 41: różny sposób oznaczenia detektora (l'MRT MatriXX / l'mRT MAtriXX)
- 22) Str. 43: „...podczas przez rozpoczęciem leczenia...”, „statystyczna pewność”
- 23) Str. 44: „Obiecująco zapowiada się zastosowania EPIgray w technice dozymetrii in-vivo mogłoby zniwelować...”, „...w zapewnieniu jakości pacjentów...”
- 24) Str. 46: „...jeśli konieczne przerobienie unieruchomienia stabilizującego pacjenta.”  
Lepiej byłoby napisać, że celem rozprawy jest sprawdzenie możliwości wykorzystania procedury niż badanie tej możliwości.
- 25) Str. 47: rozwinięcie skrótu PLA nie znalazło się w końcowym zestawieniu skrótów, a skoro taki powstał powinny znaleźć się w nim wszystkie zastosowane w pracy skróty, poza tym używając skrótu w tekście po raz pierwszy należy napisać, co oznacza., „na tomografii komputerowej” (język)
- 26) Str. 49: podpis pod rysunkiem „...z różnych materiałów PLA...” – tzn.?, szkoda że nie opisano poszczególnych brył (numery).
- 27) Str. 50: skrót ABS, na tej stronie zacytowane zostały rysunki (20 i 22), które pojawiają się dopiero w dalszej części pracy. Z reguły rysunki zamieszcza się zgodnie z kolejnością ich cytowania.
- 28) Str. 55: skoro są dwa rysunki należałoby je precyzyjniej opisać (za pomocą a) oraz b)), to samo dotyczy kolejnej strony (Rysunek 22).

- 29) Str. 57: przedstawiony tu materiał powinien znaleźć się we Wstępie , „...wiele zastosowań produktowych...”, „Istnieje rozległy przemysł handlowy...” (język)
- 30) Str. 58: „...szybkość...” (czego szybkość?), „...pozostałości chemicznych ze względów środowiskowych...”, „...wolnych rodników o różnej długości życia.” (chyba o różnym czasie życia?), jakiego rzędu to czas?
- 31) Rysunek 23 i 24 – brak oznaczenia krzywych na wykresach (liczby przy skrótach polimerów)
- 32) Str. 61: skrót EPR pojawia się pierwszy raz, nie został wyjaśniony, nie ma go na liście skrótów
- 33) Str. 65: „...do obrazowania pacjentów regionów miednicy...” (szyk)
- 34) Str. 66: „...zakres długości badania TK...”, „...wyeksportowałam tomografię komputerową...”, „...stworzoną z wielu tomografii komputerowych...” (język)
- 35) Str. 69: „...uzyskując niezłej jakości obraz,” (język), ostatnie zdanie na tej stronie: chyba czegoś brakuje?
- 36) Str. 73: dokładniejszy opis rysunku
- 37) Str. 74: należałoby dodać 2-3 zdania o metodzie EPR (w Metodocy badań), skoro została wykorzystana w badaniach. Czy badano tą metodą polimer PLA?
- 38) Str. 76: dokładniejszy opis rysunku
- 39) Str. 78: Tabela 2: „Niepewności przedstawionych poniżej wartości tablicowych są równe połowie ostatniej jednostki.” ? Podobnego sformułowania użyto w innych miejscach pracy (str. 80).
- 40) Str. 79: wyjaśnienie skrótów na rysunkach, w podpisie pod rysunkami czytamy: „...zależność liczby CT i gęstości elektronowej tkanki...” (chyba od gęstości elektronowej tkanki?)
- 41) Wykres 3 i 4: „Krzywa zależności gęstości elektronowej ED od liczby CT...” chyba odwrotnie?
- 42) Str. 92: tekst na tej stronie.
- 43) Nie do wszystkich wykresów i tabel jest odniesienie w tekście.
- 44) Str. 101: Co jest na osi y na rysunku (wielkość i jednostka)?, podpis pod rysunkiem: w taki sposób nie podpisuje się rysunków. A co z PLA?
- 45) Str. 103: „...współczynnik...wykazał...”, „...firmamentu PLA...”, „...co skutkuje wnioskiem, iż oba systemy planowania leczenia kalkulują dawkę...” (język)
- 46) Str. 104: „...co świadczy o pewnej prawidłowości...” – tzn.?, „...co może świadczyć o pewnej niepewności...” – tzn.?
- 47) Str. 105: W podrozdziale 3 przydałyby się cytowania, „...dużych zmian kształtu międzyfrakcyjnych...”
- 48) Str. 108: brakuje odniesienia do tabel, których zawartość jest tutaj dyskutowana oraz cytowania raportu ICRU 83.
- 49) Str. 109: cytowanie do podrozdziału 4.
- 50) Str. 110: „...oprogramowanie programów...”, akapit „W tej części pracy...”, tzn. w której?
- 51) Str. 111: „...dokładność obliczeń dawki...wykazywała...”, „...detektor ten może wykazuje...” (język)
- 52) Str. 114: „...będzie tworzony jest plan...”

- 53) Str. 115: „...może to być spowodowane budową fantomu, który zawierał kośćiec i skórę wydrukowaną w technice druku 3D z tego samego materiału – PLA...” A gdyby były to dwa różne materiały? Jakie inne materiały można by wykorzystać w takich badaniach?
- 54) Str. 120: „Ponadto zależą one również od wielkości pacjenta...” (język), „W wielu wcześniejszych badaniach wskazano znaczenie stosowania obliczeń algorytmem Monte Carlo w planach leczenia szczególnie heterogenicznych obszarów ciała tj. płuca czy miednica.” – brakuje cytowań., „Czas ten nie jest tak szybki...”, „...wprowadzone są literaturowe wartości krzywych...” – brakuje cytowań.
- 55) Str. 122: Informacje na temat spektrometru EPR powinny znaleźć się w rozdziale dotyczącym metodyki badań., „Do badanych próbek dostarczyłam dawkę...” – język.
- 56) Str. 130: Dużo lepiej byłoby zebrać wszystkie skróty zastosowane w pracy w porządku alfabetycznym.
- 57) Poza wymienionymi powyżej uwagami, w całej pracy istnieje wiele miejsc z literówkami oraz wymagających poprawienia konstrukcji zdań. Są również miejsca, w których użyto innej wielkości czcionki.

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr Agnieszki Bartnikowskiej jest dobrze przygotowanym opracowaniem dotyczącym leczenia nowotworów miednicy za pomocą radioterapii. Pomimo wskazanych wcześniej uwag, potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia badań przez Doktorantkę. Wyniki zebrane w niniejszej pracy mogą przyczynić się do ulepszenia w przyszłości metody radioterapii nowotworów miednicy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska zatytułowana: „Badanie możliwości wykorzystania alternatywnej procedury radioterapii adaptacyjnej w nowotworach miednicy z zastosowaniem opracowanego fantomu” spełnia ustawowe kryteria stawiane pracom doktorskim. W związku z tym wnoszę o dopuszczenie mgr Agnieszki Bartnikowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

