

Dr hab. n. med. Dorota Gabryś
Zakład Radioterapii
Narodowy Instytut Onkologii
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-100 Gliwice

Gliwice 17.04.2023

RECENZJA

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

Przedstawiona mi do oceny praca została wykonana w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Opolskiego, zawiera 136 stron tekstu. Tekst zilustrowany jest 37 rysunkami, 14 tabelami, 10 wykresami. Struktura pracy jest typowa, zgodna z powszechnie akceptowanym układem prac naukowych, aczkolwiek brakuje streszczenia, w którym powinny być zawarte skrótowe informacje dotyczące całości pracy. Piśmiennictwo stanowiące 86 pozycji jest odpowiednio dobrane i cytowane.

Radioterapia w obszarze miednicy stanowi duże wyzwanie zarówno pod względem odpowiedniego przygotowania pacjenta, wykonania procedur przygotowawczych, konturowania narządów i obszarów tarczowych, planowania leczenia z zachowaniem wytycznych oraz przeprowadzania napromieniania pacjenta. Ten ostatni etap bardzo często wymaga ponownego przygotowania pacjenta w przypadku odbiegającego od początkowego wypełnienia pęcherza i odbytnicy lub ponownego wykonania planu leczenia promieniami na podstawie nowych warunków. Przedstawiona do recenzji praca dotyczy bardzo ważnego tematu i problemu spotykanego podczas przeprowadzania radioterapii w obszarze miednicy.

Głównym przedmiotem rozprawy jest badanie możliwości wykorzystania alternatywnej procedury radioterapii adaptacyjnej w nowotworach miednicy przy użyciu opracowanego fantomu. Doktorantka realizowała cele pośrednie: Analiza porównawcza krzywych

kalibracyjnych CT-ED, dla fantomu Gammex z insertami o różnej gęstości na stacji opisowej tomografu komputerowego, w systemie planowania leczenia Monaco oraz RayStation. Wykonanie krzywej dopasowania CT-ED na podstawie obrazu tomografii CBCT przy użyciu fantomu Gammex z insertami oraz wyznaczenie ich gęstości elektronowej i masowej. Symulacja rozpoczęcia „leczenia” fantomu pierwszą frakcją radioterapii. Fuzja sztywna badania TK oraz CBCT fantomu miednicy celem przeniesienia anatomicznych konturów z TK na CBCT. Przygotowanie planów leczenia radioterapii oraz ich analiza w systemie planowania leczenia RayStation dla różnego wypełnienia pęcherza moczowego i odbytnicy. Kontrola jakości i weryfikacja dawki przygotowanych planów przed rozpoczęciem leczenia. Badanie zawartości wolnych rodników w napromienionym materiale kopolimeru octanu winylu (EVA). Wykorzystanie szerzej dostępnych metod w celu dokładniejszego leczenia pacjentów onkologicznych jest bardzo aktualne i problem badawczy podjęty przez mgr Agnieszkę Bartnikowską jest bardzo ciekawy i istotny.

Pracę oceniam pozytywnie, aczkolwiek mam uwagi i pytania do poszczególnych fragmentów.

W tekście wstępu brakuje odniesień do przedstawianych rycin (nazwanych przez autorkę rysunkami) nr 2-7, 11, 28-30, równań nr 1-9 oraz w wynikach wykresu 10. Używane są również angielskie określenia zamiast polskich jak gantry, replanning, replan, reoptymalizacja. Występują drobne literówki i pojedyncze błędy gramatyczne np. na str. 22 „Skutki niepożądane, takie jak nagłe parcie, częstość i nietrzymanie moczu”. Powinno być napisane zwiększenie częstości oddawania moczu lub częstomocz.

Załączony wykaz skrótów jest przedstawiony tylko w języku angielskim oraz jest niepełny np. brakuje skrótu kV. Zarówno brakuje skrótów w wykazie, jak i ich rozwinięcia np. PLA, ABS, FDM, EPR. Ponadto niektóre skróty w tekście są wyjaśnione tylko w języku angielskim np. DICOM - str. 43.

Wstęp pracy doktorskiej autorka starannie opisuje aktualny stan wiedzy związany z prowadzonymi przed doktorantką badaniami naukowymi, a podrozdziały są napisane z dużą znajomością tematu. Na samym początku doktorantka opisuje mechanizmy promieniowania ze szczegółowym wyjaśnieniem poszczególnych efektów, moim zdaniem ta część poświęcona fizycznym podstawom promieniowania jest nieproporcjonalnie dłuższa w stosunku do dalszych części odnoszących się bezpośrednio do tematu pracy doktorskiej. W części poświęconej efektom biologicznym promieniowania użyte jest nieprecyzyjne sformułowanie jak „rozpad skóry i błony śluzowej” - str. 17, przez co prawdopodobnie autorka ma na myśli pojawienie się

wczesnego odczynu pod postacią zaczerwienienia, zapalenia, złuszczenia. Innym przykładem jest użycie sformułowania „jama jelitowa” - str.24.

Bardzo ciekawie została napisana dalsza część wstępu rozpoczynająca się od podrozdziału - Techniki radioterapii nowotworów miednicy od str. 19. W tej części poświęconej planowaniu leczenia brakuje jednak opisu programów RayStation i Monaco, które autorka wykorzystuje w swojej pracy. Informacja ta jest istotna, ponieważ planowanie leczenia stanowi bardzo ważną część projektu. Czy autorka może opisać te programy i powiedzieć, dlaczego użyła obu do badań?

W ważnej części poświęconej błędom została bardzo dobrze podsumowana wiedza na ich temat. Znajduje się tam niejasne zdanie dotyczące błędów systematycznych „Ważnym źródłem systematycznych błędów jest ruch narządów wraz z guzem, który to obrazowany w swojej losowej pozycji, będzie podlegał modyfikacjom ułożenia względem motoryki tkanek otaczających go”. - str. 28. Brakuje dokładnego wyjaśnienia, co zaliczamy do błędów systematycznych, a co do przypadkowych (losowych), czy ruch narządów jest błędem systematycznym, czy przypadkowym – proszę o wytłumaczenie.

Na koniec wstępu brakuje krótkiego podsumowania, dlaczego dostępne dane dają przesłanki do wykonania przedstawionej pracy.

Zarówno cel pracy jak cele drugorzędne są sformułowane przejrzysto i są adekwatne do tytułu pracy.

Kolejne rozdziały to materiały i metodyka. W tych rozdziałach autorka ze szczegółami opisuje proces powstawania fantomu wykorzystywanego do badań. Jest to bardzo istotne i nowatorskie podejście, które wymagało dużego nakładu pracy eksperymentalnej doktorantki w celu wybrania i stworzenia odpowiedniego modelu, a następnie jego wykorzystania do analiz. Ta część doktoratu jest opisana dokładnie z licznymi rycinami. Niektóre ryciny powinny posiadać bardziej szczegółowy opis np. rycina 30, na str. 73 - brak wyjaśnienia co znajduje się na dolnym panelu, jak również co oznaczają kolory na górnym panelu. Podobnie w opisie ryciny 31, na str. 75 brakuje informacji, co znajduje się po prawej, a co po lewej stronie. Autorka stwierdza, że analizie nie podlegała struktura szpiku kostnego oraz kanału kręgowego z racji zmniejszonej objętości struktur na obrazie CBCT. Czy można było ograniczyć obraz referencyjnej tomografii komputerowej, tak aby pokrywał się on z obrazem z CBCT? Pozwoliłoby to na uzyskanie tych samych objętości. Brakuje informacji o rodzaju analiz statystycznych wykorzystanych w pracy.

Uzyskane wyniki są uporządkowane brakuje w nich jednak podsumowania, które autorka przedstawiła dopiero w dyskusji.

Dyskusja jest, obszerna i wydaje się wystarczająca na potrzeby przedstawionego tematu pracy. Niemniej jednak dyskusja jest bardziej wytlumaczeniem swoich wyników i brakuje w niej szerszego odniesienia wyników własnych do danych literaturowych. W całej dyskusji znalazłam tylko 10 pozycji, co wydaje się dość ograniczoną liczbą. W kilku miejscach autorka przedstawia znane fakty bez odniesienia do literatury. Na stronie 104 autorka opisowo przedstawia różnice pomiędzy krzywymi „Zestawienie obu krzywych kalibracyjnych dla obrazu CBCT fantomu Gammex oraz fantomu własnego (Wykres. 6) ukazuje podobny ich kształt z niewielkimi odchyleniami co świadczy o pewnej prawidłowości w działaniu automatycznego procesu tworzenia krzywej kalibracyjnej w systemie RayStation dla obrazu CBCT”. Na jakiej podstawie określono niewielkie odchylenia? Czy przeprowadzane były analizy statystyczne oceniające rozbieżności pomiędzy krzywymi? Podobne sformułowanie znajduje się na stronie 114 „Jak można zauważyć wyniki planów REF w każdej kolejnej analizie (1, 2 i 3) różnią się nieznacznie co jest spowodowane faktem, iż każda kolejna utworzona weryfikacja in-vivo w programie EPIgray powoduje wygenerowanie innych, losowych punktów do analizy dawki, stąd też niemożliwe jest otrzymanie dwóch identycznych analiz, nawet na podstawie tych samych danych pochodzących z akwizycji obrazów w trakcie radioterapii”. Co autorka ma na myśli w określeniu „różnią się nieznacznie”?

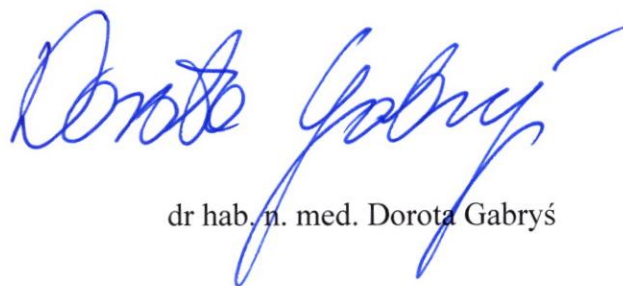
Autorka stwierdza, że pomiar nowego planu leczenia należałoby wykonać przed napromienieniem pacjenta np. na bliźniaczym akceleratorze w czasie, gdy pacjent oczekuje na stole terapeutycznym, co może znacznie ograniczać możliwość wykorzystania tego sposobu ponownego wykonania planu leczenia. Nasuwa się pytanie, czy jest możliwe wykorzystanie metody opisanej przez doktorantkę w praktyce klinicznej? Pozwoliłoby to na poprawę leczenia naszych pacjentów. Kolejne pytanie, w jakich sytuacjach należy wykonać nowy plan leczenia, a w jakich warunkach zmiany mogą być akceptowalne, czy można je określić?

Na stronie 105 autorka stwierdza „Radioterapia regionu miednicy wiąże się z nieuniknioną toksyczną dawką dla narządów krytycznych w szczególności wysoce wrażliwych tj. jelita, pęcherz moczowy czy odbytnica.” Do czego odnosi się stwierdzenie „nieuniknioną toksyczną dawką”? Czym kierujemy się w trakcie planowania leczenia promieniami w stosunku do narządów zdrowych znajdujących się w pobliżu obszaru napromieniania?

Wnioski są precyzyjnie sformułowane i odpowiadają na pytania zawarte w celach pracy.

Podsumowując, stwierdzam, że doktorantka potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązywać problem naukowy, właściwie dobrać techniki badawcze, a także przeprowadzić dyskusję otrzymanych wyników. To wszystko sprawia, że posiada zdolności do prowadzenia samodzielnych badań. Wymienione powyżej uwagi nie zmieniają mojej oceny, że rozprawa doktorska mgr Agnieszki Bartnikowskiej jest wartościowa i może wnieść istotny wkład do lepszego, dokładniejszego napromieniania pacjentów.

W związku z powyższym, z pełnym przekonaniem wnioskuję o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. n. med. Dorota Gabryś