



KATEDRA
BIOFIZYKI

Lublin, 8 grudnia 2022 r.

Dr hab. Rafał Luchowski, prof. UMCS
Katedra Biofizyki, Instytut Fizyki
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

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

Nowotwór jest ogólnym terminem opisującym grupę zmian chorobowych, które charakteryzują się nieprawidłową proliferacją komórek zmodyfikowanych genetycznie o niezwyklej aktywności metabolicznej, która w różnym stopniu wpływa na ogólny stan organizmu. Zmiany takie trwają pomimo utraty czynnika, który je spowodował i nie reagują na naturalne mechanizmy regulacyjne. Proces powstawania i progresji nowotworu następuje w wyniku zmian zachodzących w nici DNA, a te z kolei, powodowane są wieloma nakładającymi się na siebie czynnikami, które można podzielić na trzy grupy: fizyczne, chemiczne oraz biologiczne. Nowotwory przynależą do drugiej w kolejności, najczęstszej przyczyny zgonów na świecie po chorobach układu krążenia, i tylko w roku 2020 były odpowiedzialne za ponad 9 milionów zgonów na świecie, z czego ok. 20% w samej Europie. W tym samym roku zdiagnozowano ponad 19 milionów nowych przypadków. Jak ważnym jest

problem zahamowania umieralności na choroby nowotworowe niech świadczy fakt, że w roku 2020 za priorytetowy w dziedzinie zdrowia uznała go Komisja Europejska.

Cykl badań wykonanych przez Panią mgr Agnieszkę Bartnikowską oraz zaprezentowanych w ramach Jej rozprawy doktorskiej jest ściśle związany z tym właśnie obszarem naukowym. Celem Jej pracy było zbadanie, przy użyciu fantomu własnego projektu oraz budowy, możliwości jego wykorzystania jako alternatywnej procedury radioterapii adaptacyjnej. Znaczny potencjał aplikacyjny przedłożonej pracy stanowi, że podjęta przez Doktorantkę tematyka badań jest w mojej opinii opracowaniem ważnym.

Praca doktorska została wykonana pod kierunkiem dra hab. Dariusza Mana, prof. UO w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Opolskiego, i jak miemam, jest to nowa tematyka badawcza podjęta w Katedrze Fizyki Medycznej we współpracy z Opolskim Centrum Onkologii. Nawiązana współpraca świadczy o otwartości Doktorantki na zawieranie kooperacji naukowych, mających na celu realizację postawionych sobie celów badawczych. Pani Bartnikowska kształtowała swój warsztat badawczy w szeregu eksperymentów, których rezultaty ukazały się w jednej wieloautorskiej publikacji (*REPORTS OF PRACTICAL ONCOLOGY AND RADIOTHERAPY*), o współczynniku oddziaływania równym 0,3 (co odpowiada obecnie 100 pkt. na liście MEiN).

Rozprawa doktorska mgr Agnieszki Bartnikowskiej zawiera 136 stron i została w klasyczny sposób podzielona na część literaturową i doświadczalną. Pracę rozpoczyna rozdział *Wstęp*, który zawiera autorsko dobrany przegląd najistotniejszych informacji wprowadzających. Kolejno, opisane są zagadnienia oddziaływania promieniowania z materią, techniki radioterapii oraz radioterapii adaptacyjnej nowotworów miednicy, otwarte problemy dotyczące procesu przygotowania planu leczenia, czy też błędy w rozkładzie dawki dozowanej do guza. Część literaturowa stanowi interesujący wstęp do części doświadczalnej. Choć informacje nie są nowe, to same w sobie bardzo ciekawe i stanowią wprowadzenie do właściwego problemu. Na uwagę zasługują również liczne rysunki i schematy umieszczone

w tej części rozprawy, które są czytelne i spójne pod względem edycyjnym, co znacząco ułatwia czytanie. Odczucie to psują na pewno zbyt licznie wprowadzane akronimy nazw angielskich. Mam wrażenie, że ich ogromna ilość zapisana została przez Autorkę bez zwrócenia należytej uwagi na to, czy będą one jeszcze wykorzystywane w dalszej części pracy (dotyczy to np. skrótów LNT, LACC, NACP, b.e. czy też tłumaczenia na język niemiecki „widma ciągłego” ze str. 9). Czytania na pewno nie ułatwiło również zestawienie tych skrótów przedstawione na końcu pracy w porządku przypadkowym. Niektóre akronimy, wprowadzono kilkakrotnie, nie dbając jednocześnie o cel ich użycia np. zdanie ze str. 38 „Przecieki promieniowania przez szczelinę pomiędzy listkami kolimatora MLC mogą być uwzględnione jedynie statystycznie przez system planowania leczenia TPS”, kiedy skrót MLC oznacza właśnie kolimator wielolistkowy, a TPS system planowania leczenia. Część literaturowa jest napisana na podstawie 70 odnośników literaturowych, które są dobrane we właściwy sposób. Duża ich część powstała po roku 2010, co dowodzi aktualności podjętej tematyki.

Część teoretyczną pracy kończy opis celu przeprowadzonych badań. Ten, jest dość jasno zaakcentowany, ale w moim odczuciu zawiera również wiele zbędnych informacji o potrzebach radioterapii, komercyjnie dostępnych rozwiązaniach radioterapii adaptacyjnych, informacji o miejscu i rodzaju wykonanych badań podjętych w doktoracie, a także szeregu celów pośrednich. Nie umniejsza to jednak znaczenia podjętej tematyki.

Rozdziały zatytułowane *Materiał badawczy* oraz *Metodyka badań* przynoszą wiedzę zarówno o procedurze przygotowania fantomu, użytych materiałach, jak również o stabilności tych materiałów w odniesieniu do wytrzymałości na rozciąganie i zmiany modułu sprężystości w funkcji różnych dawek promieniowania gamma. Pani magister w sposób precyzyjny przywołuje wszystkie dane kalibracyjne oraz programy komputerowe użyte do przygotowania fantomu. Ani celowość procedur, ani sposób przygotowania układów do badań, nie budzą moich najmniejszych zastrzeżeń. Opis wykorzystanych technik oraz materiałów kopolimerowych wraz z uzasadnieniem ich wyboru jest zarówno klarowny jak i syntetyczny.

Najciekawsze, w mojej opinii, to rozdziały pracy doktorskiej zatytułowane: *Wyniki* oraz *Dyskusja*. Należy podkreślić tutaj fakt, iż część prowadzonych badań musiała odbywać się w okresie pandemii, stąd trudno w pełni ocenić realizację wszystkich ambitnych planów i celów pracy doktorskiej. Na bazie danych dostarczonych przez firmę Electa oraz systemów planowania Monaco i RayStation Pani magister przygotowała wykresy zależności jednostek Hounsfielda w funkcji gęstości elektronowych i masowych. Wykresy te dopasowywała dwoma zależnościami; liniową oraz kwadratową, analizując błędy wynikające z tych dopasowań. Nie do końca rozumiem potrzebę wykonywania tego typu analiz, bo pewnie implementowane są one w systemy komputerowe aparatów radiologicznych, a dodatkowo, w dopasowaniu można zastosować krzywe wielomianowe dowolnego rzędu, które będą jeszcze dokładniejsze niż użyte. W dalszej części prac Pani Bartnikowska badała rozkład parametru wyrażonego w jednostkach Hounsfielda w funkcji gęstości elektronowej, w zastosowaniu do obrazowania fantomów (dostępnego komercyjnie o nazwie Gammex) oraz własnego, przygotowanego w druku 3D. Doktorantka określiła gęstości elektronowe wybranych materiałów polimerowych bazując na wskaźnikach kalibracyjnych implementowanych do wnętrza tych fantomów. Dzięki temu podejściu sprawdziła poprawność działania aparatury, a w następnym kroku dokonała przeniesienia obrazu z tomografu komputerowego na wymagany do użycia wiązkowej aparatu do naświetlania. Analizowała kolejne procedury adaptacyjne oraz atlasy anatomiczne, a następnie przeprowadzała symulację radioterapii fantomu. Dalej, Pani magister badała różne modele wypełnienia pęcherza moczowego (od 100%, poprzez 50% do 0%), a także analogiczne wartości wypełnienia bańki odbytniczej. Analizy te są istotne w kontekście radioterapii narządów krytycznych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania człowieka po naświetlaniu, a będących w centrum zainteresowania badawczego Pani Bartnikowskiej. Anatomiczne, międzyfrakcyjne zmiany kształtu u pacjentów z rakiem szyjki macicy oraz pęcherza moczowego wymagają strategii adaptacyjnych z wyborem odpowiedniego planu leczenia dla różnych możliwych kształtów organów wewnętrznych.

Pani magister zestawiała różnice uzyskiwane w dawkach przyjmowanych przez organy krytyczne dla leczenia dozą całkowitą 46 Gy oraz 50,4 Gy. Wprowadzenie do optymalizacji planu leczenia zmodyfikowanej objętości organów krytycznych spowodowało zmniejszenie dawek otrzymywanych przez inne narządy maksymalnie o kilkanaście procent. Co ciekawe, zastosowanie wyższej dawki całkowitej (50,4 Gy) generowało również wyższe wartości deponowane, ale jedynie w stosunku do niektórych organów wewnętrznych. Dalej, Pani Bartnikowska analizowała różnice uzyskiwane pomiędzy dawkami średnimi w kolejnych warunkach anatomicznych oraz dozami z planu referencyjnego, co zestawiała w tabelach ujętych w pracy pod numerami 9 i 10. Wyniki tej części badań wskazują na brak pełnego pokrycia objętości pęcherza moczowego oraz odbytnicy. Dalsze eksperymenty polegały na badaniu zgodności dostarczanej dawki promieniowania z planowaną oraz kontroli zawartości wolnych rodników w napromieniowanym materiale polimeru użytego do budowy fantomu.

Z lektury pracy doktorskiej odnosi się wrażenie, iż ta ważna tematyka ma wciąż najlepsze momenty przed sobą, a możliwe kierunki jej rozwoju wydają się bardzo prawdopodobne.

Poziom edytorski rozprawy jest zadowalający. Mógłbym zaproponować jedynie kilka poprawek edytorskich oraz niepoprawnych stwierdzeń:

- Str. 8, niepoprawnie użyto jednostek dla wyrażenia energii fotonów (6 MV i 18 MV),
- Str. 9, zamiast „Kolimator wielolistkowego MLC...” powinno być „Kolimator wielolistkowy (MLC)”,
- Str. 10, stwierdzenie „Jeśli są wystarczająco energetyczne...” sugeruję zastąpić stwierdzeniem „Jeśli posiadają odpowiednio wysoką energię...”,
- Str. 13, błędna definicja rozpraszania koherentnego,
- Str. 17, wymagana cytacja po zadaniu: „W tym czasie istniały jednak dane sugerujące...”,
- Str. 18, wymagana cytacja po zdaniu „Wszystkie związki toksyczne mogą mieć takie działanie ...”,

- Str. 19, ostatnie zdanie na stronie, nie wiadomo do czego odnosi się słowo „odpowiednio” użyte do odsetków procentowych pacjentów,
- Str. 25, jest „w trypie”, powinno być jest „w trybie”,
- Str. 25, jest „pozwali”, powinno być „pozwoli”,
- Str. 63, jest orz, powinno być oraz,
- Str. 64, jest „Główną funkcją obrazowania tomografią wiązką stożkową”, powinno być „Główną funkcją obrazowania przy użyciu tomografii z wiązką stożkową”
- Str. 66, jest „...wykonałam skanowanie tomografii komputerowej”, powinno być „...wykonałam tomografię komputerową”
- Str. 67 oraz 107, jest „wypełniony na 100%”, „na 50%”, powinno być „wypełniony w 100%”, „w 50%”
- Str. 102., wyrażenie „...w tym zakresie energii promieniowanie ulega utwardzeniu,...” jest niepoprawne fizycznie,
- Str. 114, Powtarzające się słowo „wyniki” w zdaniu „Wyniki dla analizy pierwszej przedstawiają nieco lepsze wyniki w porównaniu z analizą drugą, jednak wyniki...”
- Str. 114, jest „na bazie którego będzie tworzony jest plan...” powinno brzmieć „na bazie którego będzie tworzony plan,

Wyniki zaprezentowane w rozprawie dostarczają niewątpliwie interesujących informacji, ale rodzą jednocześnie pytania, które pozwolę sobie sformułować poniżej:

1. Czy stwierdzenie, że „alternatywna procedura radioterapii adaptacyjnej spełniła postawione przed nią wymagania”, zawarte we wniosku pracy jest do końca poprawne w kontekście braku możliwości rozpoznania na obrazach skanowania wiązką stożkową np. kośćca?
2. W jaki sposób symulowano ruchliwość wewnętrzną narządów, wypełnienia pęcherza moczowego oraz wypełnienia treścią pokarmową, skoro wewnątrz fantomu zalane zostało jednolitą masą polimeru?

3. Jak zmiany wytrzymałości użytego kopolimeru EVA oraz jego mieszanek EVA/EPDM zachodzące wraz ze wzrostem wartości zaabsorbowanej dawki promieniowania wpływają na wyznaczaną później dawkę otrzymaną?
4. Na ile system radioterapii adaptacyjnej zaproponowany przez Doktorantkę jest użyteczny i może stanowić alternatywę dla standardowej procedury, skoro samo przygotowanie wydruku fantomu trwało w Jej przypadku 170 godzin?
5. Czy wartości liczby Hounsfielda dla wody przedstawione w tabeli 6 (-18,2) są poprawne w odniesieniu do spodziewanej wartości opisywanej wzorem 6?

Mam nadzieję, że powyższe pytania będą stanowiły podstawę do ciekawej dyskusji w trakcie publicznej obrony.

Podsumowując, pragnę stwierdzić, iż w trakcie przygotowywania rozprawy doktorskiej Doktorantka osiągnęła większość zamierzonych celów, a przedstawiona dyskusja uzyskanych wyników jest merytorycznie poprawna. Uzyskane rezultaty są wartościowe i wnoszą istotny wkład w odniesieniu do procedury radioterapii adaptacyjnej. Rozprawa doktorska opiera się na wynikach precyzyjnie zaplanowanych oraz przeprowadzonych eksperymentów. Badania te wymagały od Doktorantki swobodnego poruszania się w ramach wielu podejść informatyczno-medycznych. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Agnieszki Bartnikowskiej spełnia wszystkie wymagania zwyczajowe i formalne stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą z 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). W związku z powyższym wnoszę o dopuszczenie mgr Agnieszki Bartnikowskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie Jej stopnia doktora nauk fizycznych.

