

PROF. DR HAB. N. MED. TOMASZ PIOTROWSKI

KATEDRA I ZAKŁAD ELEKTORADIOLOGII, UNIwersYTET MEDYCZNY W POZNANIU

ZAKŁAD FIZYKI MEDYCZNEJ, WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII W POZNANIU

Poznań 15.11.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Klimas zatytułowanej:  
**„Dozymetria portalowa technik dynamicznych – nowa metoda pomiarów in-vivo”**

Rozprawa doktorska Pani mgr Aleksandry Klimas „Dozymetria portalowa technik dynamicznych – nowa metoda pomiarów in-vivo” spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, dlatego wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

## Uzasadnienie

### 1. Ocena formalna

Poddana recenzji rozprawa doktorska stanowi zamknięte dzieło naukowe liczące 68 stron. Praca ustrukturyzowana jest prawidłowo. Posiada stronę tytułową, spis treści, indeks skrótów, streszczenie, część właściwą, dorobek publikacyjny autorki, bibliografię liczącą 49 poprawnie dobranych pozycji literaturowych oraz spis rycin i tabel.

Część właściwa rozprawy składa się z sześciu rozdziałów głównych. Rozdział pierwszy jest wprowadzeniem w obszar podjętych badań, drugi nakreśla cel pracy a trzeci – opisuje metodykę przeprowadzonych badań jak i materiał, na którym je przeprowadzono. W rozdziałach czwartym i piątym, autorka przedstawia i poddaje głębokiej dyskusji wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonych badań i płynące z nich wnioski. W ostatnim, szóstym rozdziale autorka przedstawia ograniczenia przeprowadzonego przez nią badania.

Dorobek publikacyjny autorki jest przyzwoity i składa się z 16 pozycji spośród których 4 prace opublikowane zostały w czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania i znajdujących się na liście Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a 6 prac - w czasopiśmie bez współczynnika oddziaływania, które znajduje się na liście Ministerstwa. Pozostałe 6 prac

to doniesienia prezentowane na konferencjach naukowych i opublikowane w formie materiałów pokonferencyjnych.

## 2. Motywacja, cel i aktualny stan wiedzy

Współczesne rozwiązania technologiczne i ich nieustanny rozwój, indukują potrzebę poszukiwania nowych narzędzi umożliwiających sprawne i efektywne monitorowanie poprawności dostarczania dawki w trakcie radioterapii. Dotyczy to zarówno monitorowania dawek deponowanych w ciele pacjenta podczas całego kursu radioterapii (tj. monitorowanie między-frakcyjne) jak i w trakcie pojedynczych frakcji napromieniania (tj. monitorowanie wewnątrz-frakcyjne). Współczesne techniki napromieniania określane mianem dynamicznych, tj. IMRT lub VMAT umożliwiają względem technik konwencjonalnych (3DCRT) uzyskanie wzrostu konformalności rozkładu dawek w ciele pacjenta i co z tym związane poprawę indeksu terapeutycznego realizowanego leczenia. Należy jednak pamiętać, że wzrost konformalności prowadzi także do wzrostu prawdopodobieństwa popełnienia błędu w trakcie radioterapii, dlatego też nie należy rezygnować z narzędzi umożliwiających kontrolę poprawności dostarczania dawki. Co więcej - narzędzia te powinny być bardziej precyzyjne niż te które stosowane są w terapii konwencjonalnej (3DCRT). Niestety, rozwój dotychczas stosowanych, dla terapii konwencjonalnej, metod kontroli in-vivo zdaje się być mocno ograniczony i mało efektywny, o czym wspomina autorka rozprawy doktorskiej. Indukuje to potrzebę poszukiwań i niniejszym w pełni uzasadnia podjęcie przez doktorantkę badań w rzeczonym obszarze.

We wprowadzeniu, autorka, oprócz rozdziałów umożliwiających wyartykułowanie celu przeprowadzonych przez nią badań (tj. błędy w radioterapii i dozymetria in-vivo), sprawnie i syntetycznie wprowadza czytelnika w fizyczno-techniczne aspekty realizacji radioterapii. Mimo błędów stylistycznych (nielicznych) i niekiedy dostrzeganych kolokwializmów językowych przekaz niesiony w tej części rozprawy jest jasny i czytelny.

Wątpliwości natury informatywnej budzi tytuł przedłożonej rozprawy. Badania nad efektywnym wykorzystaniem metod transit dosimetry nie są tematem nowym. Pierwsze sugestie takiego właśnie wykorzystania matrycy EPID datowane są na rok 2009 (Wendling M, i wsp. *Med Phys.* 2009; 36:3310-3321). Należy także zauważyć, że od tego czasu pojawiły się pierwsze komercyjne rozwiązania wykorzystujące metody tranzytowe, takie jak choćby metoda *delivery analysis* realizowana na aparacie tomoterapeutycznym polegająca na rekonstrukcji dawki w oparciu o analizę zarejestrowanego sinogramu w trakcie dostarczania

dawki frakcyjnej. Rozwiązania te nie są ostateczne i wciąż są udoskonalane. Badania autorki doskonale wpisują się w obszar tych badań, poszerzają je, niemniej jednak ciężko nazwać odkrycie autorki nowym (proszę o ustosunkowanie się autorki do niniejszej kwestii).

### 3. Metodologia badań

Z perspektywy formalnej, rozdział przedstawiający metodologię badawczą, prawidłowo i czytelnie opisuje zarówno grupę pacjentów, narzędzia badawcze jak i sposób poczynionych przez autorkę analiz.

Autorka postanowiła ocenić przydatność matrycy EPID do monitorowania poprawności dostarczania dawek do ciała pacjenta w trakcie radioterapii. Badania przeprowadziła na grupie 30 pacjentów leczonych w latach 2020-2023 w Zagłębiowskim Centrum Onkologii. Grupa podzielona była na dwie podgrupy, tj. 15 pacjentów z nowotworami obszaru głowy i szyi lub mózgowia oraz 15 pacjentów z nowotworem zlokalizowanym w obszarze miednicy. Podgrupy zostały dobrane prawidłowo. Potencjalne niezgodności w dostarczaniu dawki jakie mogą zostać zaobserwowane dla tych grup niesione są w głównej mierze, odpowiednio przez: dla grupy „miednicowej” - błąd geometryczny przypadkowy związany z ruchomością narządów wewnętrznych, oraz dla grupy „głowa i szyja” - błąd geometryczny progresywny związany ze zmianą objętości i deformacją narządów wewnętrznych. W obu przypadkach niepewność dostarczania dawki może wynikać także z błędów związanych z pozycjonowaniem pacjenta i błędów dozymetrycznych związanych z nieprawidłową pracą aparatu terapeutycznego. Należy zauważyć, że do grupy „głowa i szyja” włączeni zostali pacjenci z nowotworami mózgu. Podczas analizy zbiorczej, może to nieco spłaszcać wpływ błędu geometrycznego progresywnego na rejestrowane rozbieżności pomiędzy dawką zaplanowaną i dostarczoną, ponieważ błąd ten obserwowany jest głównie wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi a nie mózgu (proszę o ustosunkowanie się autorki do niniejszej kwestii). Ponadto przyglądając się pacjentom z nowotworami głowy i szyi - nie odnotowano spektakularnych zmian objętości napromienianych w trakcie terapii, tj. żaden z pacjentów nie został poddany procedurze przeplanowania podczas radioterapii. Zakładam więc, że głównymi komponentami, które mogły by wpływać na nieprawidłowości rozkładu dawek dla tych konkretnych grup pacjentów są - błąd ruchomości mimowolnej struktur znajdujących się w napromienianym obszarze oraz błąd związany z pozycjonowaniem pacjenta.

Liczebność grupy oraz przeprowadzenie badań w jednym ośrodku ogranicza siłę uzyskanych wyników i w konsekwencji płynących z nich wniosków, które w tym przypadku mogą być traktowane jako pilotażowe oraz właściwe dla ośrodka, w którym przeprowadzono badania. Wspomina o tym sama autorka (co należy odnotować „*in plus*”) w rozdziale „Ograniczenia pracy”. Nie umniejsza to jednak koncepcji jak i metodologii zaproponowanego badania, które „samo w sobie” uważam za istotne i poszerzające aktualny stan wiedzy w obszarze wykorzystania metod tranzytowych do monitorowania poprawności dostarczania dawek w trakcie radioterapii.

W celu oceny przydatności matrycy EPID do monitorowania dawek autorka wykorzystwała mapy fluencji zbierane przez matrycę w trakcie każdej frakcji napromieniania. Należy zauważyć, że nie jest to procedura standardowa, co wymagało od autorki opracowania wewnętrznych procedur postępowania na potrzeby realizacji eksperymentu. Istotnym jest, że eksperyment nie wpłynął na sposób realizacji radioterapii, tj. sposób napromieniania pacjentów nie uległ zmianie.

Mapy fluencji porównywane były „każda z każdą” w obrębie każdego pacjenta. Jako metodę porównawczą wykorzystano metodę analizy współczynnika gamma. Porównania przeprowadzono kilkakrotnie różnicując je parametrami wejściowymi (kryteriami akceptacji), tj. parametrem odległościowym (DTA) i parametrem definiującym akceptowalną rozbieżność pomiędzy porównywanymi dawkami (DD). Każdorazowo próg zgodności ustalony był na poziomie 98%. Metoda porównań „każda z każdą” pozwala skutecznie monitorować rozbieżności pomiędzy dawkami deponowanymi w ciele pacjenta zaistniałe przede wszystkim pod wpływem przypadkowej i mimowolnej ruchomości struktur poddanych napromienianiu oraz błędów związanych z pozycjonowaniem. Można dzięki niej ustalić optymalne parametry wejściowe analizy gamma, po wdrożeniu których można skutecznie monitorować proces radioterapii. Metoda ta jednak gubi wg mnie informacje o potencjalnych rozbieżnościach dawek deponowanych „dzień po dniu” w trakcie radioterapii będących pokłosiem zmian progresywnych zachodzących w napromienianym obszarze. Zdaję sobie sprawę, że w analizowanych grupach zmiany progresywne anatomii są najprawdopodobniej zaniedbywalne (pisałem o tym wcześniej) jednak chciałbym w związku z tym zadać autorce pytanie czy rozważała opracowanie metodologii, dzięki której możliwe byłoby detektowanie rozbieżności dawek wynikających ze zmian progresywnych anatomii pacjenta?

#### 4. Wyniki, dyskusja i wnioski płynące z badania

Wyniki zostały przedstawione w formie przejrzystej i czytelnej. Nie mam uwag krytycznych do ich prezentacji zarówno w formie tabelaryzowanej jak i graficznej.

Przeprowadzając szereg analiz porównawczych autorka dobrała parametry wyjściowe analizy gamma przeprowadzanej na poziomie 98%, które wynoszą odpowiednio dla obszaru miednicy: 4% | 4 mm oraz dla obszaru głowy i szyi / mózgowia: 4% | 3 mm. Oznacza to, że uzyskanie zgodności metodą gamma przy użyciu tych parametrów, dla jakiegokolwiek kolejnej frakcji napromieniania porównywanej względem jakiegokolwiek już zrealizowanej frakcji, potwierdza powtarzalność realizacji leczenia. Nieuzyskanie zgodności – świadczy o błędzie, który pojawił się w trakcie realizacji frakcji napromieniania i indukuje potrzebę kompensacji błędu, którą należy rozważyć podczas kolejnych frakcji napromieniania. Należy zwrócić uwagę, że informatywność opracowanej metody ma charakter *post-factum* błąd możemy określić po napromienianiu. Wartości wyznaczone dla grupy miednicowej (4%|4mm @ 98%), zdają się być racjonalne. Niemniej jednak, uważam, że należy je zweryfikować w oparciu o badania przeprowadzone na większej grupie pacjentów. W przypadku drugiej grupy (mózg / głowa i szyja), dla której należy spodziewać się zdecydowanie mniejszej ruchomości mimowolnej struktur w obszarze napromienianym, wyznaczone parametry wejściowe analizy gamma są węższe i wynoszą 4%|3mm @ 98%. Wynik ten jest racjonalny, niemniej jednak uważam, że nie uwzględnia on właściwie wpływu zmian progresywnych (konstrukcja grupy). Przede wszystkim, dlatego że: (1) zmiany te nie mają istotnego znaczenia dla mózgowia i mają znaczenie dla obszaru głowy i szyi – wzajemne wznoszenie się informacji oraz (2) dla pacjentów z nowotworami głowy i szyi nie odnotowano innymi metodami (przynajmniej w pracy) efektów związanych z utratą masy ciała, trwałą zmianą anatomii pacjenta przez co już na etapie konstrukcji grupy „zgubiono” (najprawdopodobniej świadomie) informacje o wpływie zmian progresywnych. Należy jednak zauważyć, że zakładając inną proporcję grupy (więcej nowotworów głowy i szyi) i inną dynamikę zmian progresywnych wynik uzyskany przez autorkę mógłby być zgoła odmienny. Obecnie opracowane parametry mocno limitują zastosowanie metody do pacjentów, u których zmiany progresywne są zaniedbywalne (**proszę o ustosunkowanie się autorki do niniejszej kwestii**).

Podsumowując odbieram powyższą propozycję metodologiczną jako ciekawe narzędzie do oceny poprawności/odtworzalności terapii z frakcji na frakcję dla przypadków klinicznych dla których potencjalne rozbieżności determinowane są błędem ułożenia pacjenta oraz

zmianami przypadkowymi anatomii obszaru napromienianego. Zachęcam do rozwoju modelu o możliwość efektywnego monitorowania dawki z uwzględnieniem zmian progresywnych anatomii napromienianego obszaru.

## 5. Podsumowanie

Praca Pani mgr Aleksandry Klimas stanowi zamknięte dzieło naukowe. Dzieło to doskonale wpisuje się w obszar badań związanych z rozwojem metod dozymetrii tranzytowej. Rozwiązanie autorki umożliwia wykorzystanie rozwiązań natywnych akceleratora medycznego do efektywnego monitorowania dostarczania dawek podczas radioterapii, którego poprawność obarczone jest błędem ułożenia pacjenta oraz zmianami przypadkowymi anatomii obszaru napromienianego. Kluczową rolę w badaniu odgrywa metodologia. Osoby zainteresowane wdrożeniem odkryć autorki powinny wyznaczyć własne progi reakcji według zaprezentowanej przez nią metodologii.

**Uważam, że praca pani Aleksandry Klimas spełnia wszystkie wymagania postawione przed rozprawą doktorską. Dlatego wnoszę do szanownej Rady o umożliwienie Doktorantce realizacji kolejnych kroków w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora.**

Z wyrazami szacunku

