

Recenzja  
rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Sobajtis  
pt. ***Rola kontroli ułożenia i adaptacyjnego napromieniania  
w zapewnieniu bezpieczeństwa i efektywności radioterapii wiązkami zewnętrznymi***

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Aleksandry Sobajtis pt. *Rola kontroli ułożenia i adaptacyjnego napromieniania w zapewnieniu bezpieczeństwa i efektywności radioterapii wiązkami zewnętrznymi* powstała w Zakładzie Radioterapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Zielonej Górze, a jej promotorem jest Pan prof. dr hab. n. med. Paweł Kukołowicz i jest wynikiem pracy doktorantki wykonanej również dzięki współpracy z lekarzami, fizykami medycznymi oraz technikami elektroradiologii tegoż Zakładu.

Właściwa kontrola ułożenia pacjenta podczas zabiegów radioterapeutycznych stanowi istotny element kontroli jakości w radioterapii, w szczególności sposób wpływający na końcowe rezultaty leczenia. Wszelkie błędy ułożenia pacjenta w odniesieniu do ustalonej pozycji terapeutycznej obniżają skuteczność przeprowadzanej terapii i mogą powodować narażenie narządów wrażliwych na działanie promieniowania jonizującego. Taka szczególna sytuacja występuje w wypadku radioterapii nowotworów głowy i szyi oraz raka prostaty – w obu tych wypadkach w okolicach poddawanych naświetleniom występuje szczególnie dużo narządów wrażliwych.

Tytuł recenzowanej pracy jasno definiuje główny cel badań Doktorantki.

Praca obejmuje 131 stron i jest podzielona na dziesięć rozdziałów, z których pierwszych sześć numerowanych na 110. stronach zawiera treści merytoryczne opisujące wszystkie zagadnienia, zilustrowane dodatkowo 79. rysunkami i 14. tabelami. 4 strony zajmuje lista wykorzystywanej literatury obejmująca 50 pozycji, a przed *Wstępem* zamieszczony jest na 4. stronach wykaz skrótów używanych w treści opracowania przez Autorkę. Z formalnego punktu widzenia układ pracy nie budzi zastrzeżeń, podział treści na rozdziały jest właściwy. Rozprawa napisana jest poprawnie językowo, użyte sformułowania umożliwiają łatwe zrozumienie skomplikowanych treści, a wnioski wyprowadzane są w logiczny sposób.

Polsko- i angielskojęzyczne *Streszczenie* rozprawy napisane zwięźle jest zrozumiałe, przejrzyste i zawiera podstawowe jej tezy.

We *Wstępie*, który stanowi teoretyczny opis zagadnień ujętych w badaniach Autorka przedstawiła zwięźle podstawowe pojęcia odnoszące się do promieniowania jonizującego stosowanego w radioterapii i samego oddziaływania promieniowania z materią. Przedstawione są podstawowe definicje fizyczne w odniesieniu do stosowanej w praktyce techniki diagnostycznej i terapeutycznej, sposoby wytwarzania wiązek terapeutycznych, trzy podstawowe zjawiska opisujące oddziaływanie fotonów z materią, a także

elektronów z materią. Następnie przedstawione zostały podstawowe informacje na temat radioterapii oraz bardziej szczegółowy opis teleradioterapii z rozbiciem na bardziej szczegółowe zagadnienia w kolejnych podrozdziałach, które obejmują opisy technik napromieniania, obszarów planowania leczenia, etapów przygotowania leczenia z wykorzystaniem wiązek zewnętrznych, ocenę planu leczenia, jego weryfikację oraz akceptację i realizację leczenia, a także technikę napromieniania IGRT oraz adaptacyjną, zajmującą szczególne miejsce w wynikach pracy Doktorantki. Opisane są tutaj najistotniejsze czynniki wpływające na konieczność modyfikowania planów leczenia. Kolejny podrozdział poświęcony jest opisowi kontroli ułożenia pacjenta, pozwalającej na osiągnięcie celów terapeutycznych mimo początkowych nieprawidłowości. Autorka przedstawiła bardziej szczegółowo dwie metody korekty ułożenia pacjenta. Kolejne dwa podrozdziały poświęcone są ogólnemu opisowi dwóch rodzajów nowotworów: gruczołu krokowego oraz w obrębie głowy i szyi.

Rozdział drugi rozprawy zawiera jednozdaniowo określony cel pracy, którym było wskazanie najlepszej metody korekcji ułożenia pacjenta oraz ocena zasadności wdrożenia w codziennej praktyce metody adaptacyjnego napromieniania w celu zapewnienia bezpieczeństwa i efektywności terapii wiązkami zewnętrznymi.

Rozdział trzeci zatytułowany *Material i metody* w podrozdziale pierwszym *Pacjenci* zawiera precyzyjną charakterystykę materiału badawczego (60 pacjentów: 30 leczonych z powodu raka gruczołu krokowego i 30 leczonych z powodu nowotworów w obrębie głowy i szyi), miejsce prowadzenia badań (Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze), oraz bardziej szczegółowe dane statystyczne odnośnie wieku pacjentów, rodzaju nowotworu na który są leczeni, stopnia jego złośliwości i zaawansowania, płci oraz rodzajów terapii stosowanych w ich przypadku. W drugim podrozdziale opisana jest szczegółowo technika napromieniania pacjentów z wyszczególnieniem obu obszarów: gruczołu krokowego oraz szyi i głowy. Opisy są szczegółowe, ilustrowane skanami przekrojów poprzecznych z wizualizacjami struktur wewnętrznych dla poszczególnych przykładowych przypadków, przedstawione dla kolejnych czynności związanych z przygotowaniem planu leczenia, ze wskazaniem wytycznych dla podejmowanych czynności. W trzecim podrozdziale Autorka opisuje szczegóły przeprowadzanej kontroli ułożenia pacjentów z rozróżnieniem postępowania dla dwóch obszarów nowotworów: gruczołu krokowego i w okolicy głowy i szyi. Opisy te są istotne z punktu widzenia tematyki rozprawy. Następnie podane są definicje wielkości określających błędy systematyczne i przypadkowe z pomiarów uzyskiwane podczas kontroli ułożenia pacjenta. Wartości te przedstawione są w rozdziale *Wyniki*. Na podstawie danych uzyskanych w czasie rzeczywistym *online* oraz przy wykorzystaniu obliczeń z zastosowaniem procedur *offline* weryfikacji ułożenia pacjenta NAL i eNAL Autorka wyznaczyła marginesy dla objętości leczonych – metody ich wyznaczania zawarte są w podrozdziale 3.6. W następnym podrozdziale szczegółowo opisane jest planowanie adaptacyjne – jest to kluczowy opis z punktu widzenia realizacji celu pracy. Jest on bogato ilustrowany skanami ortogonalnymi dla każdej z przedstawionych sytuacji terapeutycznych dając pojęcie o przeprowadzanych działaniach przygotowawczych dla wykonania planów adaptacyjnych przed

ostateczną weryfikacją i akceptacją planów przez lekarza radioterapeutę. Weryfikacja poprawionego planu leczenia względem planu pierwotnego odbywała się przez przeniesienie rozkładu dawki z pierwotnej tomografii na dwie kolejne, a uzyskane histogramy dawka-objętość dla narządów krytycznych oraz obszarów leczonych pozwoliły na ocenę jakości działania.

Wyniki pomiarów opracowane przez Autorkę rozprawy za pomocą metod opisanych w rozdziale *Materiały i metody* przedstawione zostały w postaci tabel i wykresów w rozdziale *Wyniki* – zarówno wyznaczenie marginesu CTV – PTV oraz planowanie adaptacyjne zostały przedstawione odrębnie dla nowotworów gruczołu krokowego i obszaru w obrębie szyi i głowy. Dla napromieniania w obszarach gruczołu krokowego oraz w obrębie szyi i głowy zgodnie z wynikami doktorantki bezpieczne napromienianie wymagało zastosowania zwiększonych marginesów, przy czym metody weryfikacji ułożenia pozwalały na obniżenie ich wartości. W podrozdziałach (odrębnie dla napromieniania w obszarach gruczołu krokowego oraz w obrębie szyi i głowy) poświęconym planowaniu adaptacyjnemu zaprezentowane zostały przez Doktorantkę dane dotyczące dawek otrzymywanych przez narządy krytyczne oraz obszary leczone podczas leczenia wykonanego na TK1 i po przeniesieniu rozkładu dawki na TK2 i TK3. Dane te zaprezentowane są w wypadkach dwóch pacjentów o skrajnych (minimalne/maksymalne) rozbieżnościach dawek, w celu wykazania wpływu przygotowania pacjenta na otrzymane dawki. W celu zbadania wpływu przeniesienia planów z TK1 na TK2 i TK3 zaprezentowane są wykresy z naniesionymi dawką średnią, dawką na poziomie 95% i 100% dawki referencyjnej otrzymanymi przez gruczoł krokowy, PTV oraz pęcherzyki nasienne. Zauważalne są zmiany dawki po przeniesieniu planów leczenia dla większości pacjentów i to zarówno dla gruczołu krokowego jak i pęcherzyków nasiennych. Doktorantka wskazuje na widoczną korelację spadku dawki 100% w gruczole krokowym/pęcherzykach nasiennych ze spadkiem dawki w obszarze uzyskanym przez dodanie marginesu odpowiednio do tych narządów. Jednak Doktorantka uznała, że nie wykazano zdeponowania dawki 95% w objętości mniejszej o 5% od objętości planowanej (co nie jest wnioskiem negatywnym), natomiast nastąpiło zmniejszenie objętości narządu otrzymującego 100% dawki (po przeniesieniu planów na kolejne TK). W wypadku leczenia w obszarze głowy i szyi podobnie przeprowadzone rozważania poparte wykresami dawek doprowadziły Doktorantkę do wniosku, że z uwagi na fakt dużej objętości obszaru leczonego, zmiany anatomii pacjenta mają znaczący wpływ na jego kształt i rozmiar na kolejnych skanach tomograficznych różniących się od skanu pierwotnego. Powodować to może niepożądane zmniejszenie dawki w obszarze leczonym. Analiza przedstawionych histogramów różnic statystyk analizowanych obszarów (GTV, CTV, PTV) wskazuje zdaniem Doktorantki na zmniejszanie dawki w objętości makroskopowej guza, co może prowadzić do braku miejscowego wyleczenia nowotworu.

W rozdziale piątym zatytułowanym *Analiza i omówienie wyników* Autorka dokonuje analizy uzyskanych przez siebie wyników w odniesieniu do zakładanych celów pracy. Sprawdzona została efektywność dwóch metod korekcji ułożenia pacjenta. Z uwagi na ryzyko błędnego, nieefektywnego napromieniania pacjenta wynikające z napromieniania pacjenta w pozycji różniącej się od pozycji

zaplanowanej, należy starannie odtworzyć ułożenie pacjenta z etapu planowania leczenia. Wg doktorantki dotychczas przeprowadzana korekcja ułożenia pacjenta polegająca na wykonaniu przez techników radioterapii zdjęć weryfikacyjnych pacjenta i ułożeniu go wg zgodności obrazów jest niewystarczająca w wypadku pacjentów, dla których uzyskiwane tą drogą wartości korekcji są zbyt duże. Mimo uzyskania zgodności struktur kostnych w obrazach referencyjnych założenie, że nakładanie obrazów wyłącznie przez złożenie translacji i rotacji daje dobry efekt skutkujący znalezieniem właściwej pozycji objętości tarczowej względem izocentrum prowadzi do niezadowalającej korekty ułożenia pacjenta. Pomijanie rodzajów transformacji innych niż dla modelu bryły sztywnej, a związanych ze zmianą wzajemnego położenia obu tych fizycznych obiektów prowadzić może do niewłaściwej korekty ułożenia pacjenta. To w konsekwencji prowadzi do ustalania większych marginesów CTV-PTV. Rozwiązanie tego problemu Doktorantka zaproponowała jako modyfikację procedury weryfikacji obrazowej wdrożoną jako program pilotażowy prowadzący do zminimalizowania wartości różnic położenia dla izocentrum zaplanowanego i rzeczywistego. Stanowi to prosty, acz istotny element innowacyjny w praktyce terapeutycznej w placówce Doktorantki. Dodatkowo, wprowadzenie terapii adaptacyjnej pozwolić powinno również na ograniczenie ryzyka nieefektywnego leczenia wynikającego ze zmian anatomicznych pacjenta podczas długotrwałej terapii. Ten rodzaj zmiany terapii polega na wykonaniu nowego planu leczenia, który uwzględnia stan anatomii pacjenta w danym momencie terapii. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów poddawanych terapii nowotworu gruczołu krokowego. Doktorantka podkreśliła też fakt powszechnego stosowania tej procedury planowania adaptacyjnego w ośrodku, w którym jest zatrudniona.

Rozdział szósty (*Wnioski*) zawiera dwa istotne wnioski odnoszące się do zaplanowanych działań: wyniki badań wskazują na uzasadnienie stosowania zaproponowanej kontroli weryfikacji ułożenia pacjenta oraz że terapia adaptacyjna pozwalająca na prowadzenie radioterapii z lepszą kontrolą dawek otrzymywanych przez objętości tarczowe i narządy krytyczne powinna być stosowana powszechnie.

Wykaz cytowanej literatury jest wystarczający i obejmuje 50 pozycji w języku angielskim i polskim.

Znalezione podczas przygotowywania recenzji nieliczne błędy edytorskie nie mają w mojej opinii żadnego znaczenia dla wartości ocenianej pracy. Jedyne godnym wspomnienia jest brak kolejności alfabetycznej w *Wykazie skrótów*, co wydatnie ułatwiłoby korzystanie z niego przez czytelnika.

Podsumowując rozprawa doktorska mgr Aleksandry Sobajtis, biorąc pod uwagę wnioski mające wpływ na procedury medyczne, jest pozycją mającą duże znaczenie praktyczne. Doktorantka przy jej sporządzaniu wykazała się dobrym przygotowaniem merytorycznym oraz sporymi umiejętnościami prowadzenia analizy i prezentowania swoich wyników.

**Stwierdzam więc, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pani Aleksandry Sobajtis spełnia wymagania ustawowe i zwyczajowe stawiane rozprawom doktorskim. Wnioskuje niniejszym do Komisji Doktorskiej dyscypliny nauki fizyczne Wydziału Fizyki i Astronomii Uniwersytetu Zielonogórskiego o dopuszczenie mgr Aleksandry Sobajtis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

