

Warszawa, dn. 16.02.20221

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Walewskiej
p.t. „Zastosowanie dozymetrii in vivo filmami Gafchromic do monitorowania dawek otrzymywanych przez pacjentów z nieresekcyjnymi mięsakami poddanych przedoperacyjnej, hipofrakcjonowanej radioterapii technikami dynamicznymi”.

Ocena wyboru tematu dysertacji: Mięsakmi tkanek miękkich (MTM) poddawane radioterapii przedoperacyjnej to guzy dużych rozmiarów, o złożonym kształcie, z czym wiąże się szczególna trudność napromienienia guzów jednorodną dawką i oszczędzenia otaczających tkanek zdrowych. Zastosowanie w tym przypadku radioterapii hipofrakcjonowanej stwarza dodatkową trudność, gdyż obecność w obszarze napromienianym lub w jego sąsiedztwie tkanek reagujących późnym odczynem, jak naczynia, nerwy, kości i mięśnie powiększa ryzyko powikłań z koniecznością amputacji kończyny włącznie. Dbłość o jakość leczenia w tym przypadku nabiera szczególnego znaczenia. Techniki dynamiczne (IMRT, V-MAT) pozwalają na spełnienie kryteriów wysokiej jakości leczenia. Jednak weryfikacja planów leczenia w technikach dynamicznych podlega szczególnie ścisłym regulacjom, opisanym w pracy. Poza sprawdzeniem rozkładu dawki ex vivo z użyciem fantomów, ważna jest weryfikacja zaplanowanej dawki in vivo tj. w czasie leczenia w ciele pacjenta. Dozymetria in vivo w technikach dynamicznych, a szczególnie w przypadku stosowania bolusów, jak często w napromienianiu MTM stwarza szczególne problemy techniczne. Autorka postanowiła sprawdzić weryfikację dawki in vivo z zastosowaniem filmów gafchromowych w tym szczególnie trudnym wskazaniu, jakim jest hipofrakcjonowana radioterapia MTM. Było to wyzwanie trudne, bo nie ma takich prac w tym wskazaniu klinicznym i musiała Autorka rozwiązać wiele problemów technicznych i metodologicznych, aby właściwie ocenić

przydatność tej metody. Stąd ja tę pracę przeczytałam z dużym zainteresowaniem i mimo, że nie jestem fizykiem, tylko lekarzem, była ona dla mnie bardzo ciekawa.

Tytuł pracy: Jako klinicystę, dziwi mnie sformułowanie w tytule, że stosowano planowo radioterapię przedoperacyjną w przypadku guzów nieresekcyjnych. To jest dla mnie wewnętrznie sprzeczne, rodzaj oksymoronu. W pracy jest to wyjaśnione, że chodziło o guzy pierwotnie nieresekcyjne, dla których radioterapia była definitywna lub w razie odpowiedzi przedoperacyjna, oraz guzy granicznie resekcyjne, ale tytuł w obecnej formie brzmi niezręcznie. Jeśli guz jest nieresekcyjny, to stosuje się radioterapię definitywną. To nie wpływa na ocenę pracy, tym bardziej, że Autorka nie jest lekarzem, a także na dozymetrię in vivo, która podlega tu ocenie nie wpływa wskazanie do radioterapii.

Układ pracy: Przedstawiona mi do oceny rozprawa ma układ, który nieco odbiega od tego typu opracowań. Zawiera wprowadzenie, cel pracy, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia, oraz piśmiennictwo. Jednak jest to przedstawione w sposób nieco chaotyczny, co utrudnia śledzenia toku wywodu. Wprowadzenie to jest rozdział pierwszy, które kończy podrozdział 1.6. – cel pracy. Po rozdziale 1., zatytułowanym „Wprowadzenie” i sformułowaniu w nim celu pracy następują 2 rozdziały teoretyczne: rozdział 2. Radioterapia w leczeniu MTM i rozdział 3. Podstawy radioterapii. Są to rozdziały teoretyczne, w pewnych fragmentach podające uzasadnienie podjęcia pracy; moim zdaniem i myślę, że też w intencji Autorki powinny stanowić część Wprowadzenia, jednak tu stanowią jakąś trudno definiowalną odrębność, bo Wprowadzenie było rozdziałem 1. Podobny problem wystąpił przy prezentacji metodologii, bo rozdział 4. Materiały i metody jest odrębny od rozdziału 5., który, jest zatytułowany Opracowanie danych. Opracowanie danych również powinno stanowić część rozdziału Materiały i metody.

Terminologia użyta w dysertacji jest poprawna. Z recenzenckiego obowiązku muszę jednak wspomnieć, że Autorka nie ustrzegła się kilku kolokwializmów, jak np. na stronie 10 „łańcuch radioterapii”, na str.51 „radioterapeuta posiłkował się obrazami”.

W **części teoretycznej** zawierającej **Wprowadzenie** oraz rozdziały o roli radioterapii w leczeniu MTM i podstawach radioterapii Doktorantka omówiła zagadnienia dotyczące planowania radioterapii, a w szczególności weryfikacji poprawności planowania radioterapii i leczeniu MTM. Omówienie to jest oparte na doświadczeniu i dużej wiedzy Doktorantki w zakresie metod weryfikacji i oceny jakości planowania radioterapii. Uzasadnienie podjęcia pracy wynika właśnie z konieczności dalszego rozwoju metod weryfikacji, jaką jest metoda

dozymetrii in vivo. Omówiona też została zasada działania filmów Gafchromic. Mnie tutaj zabrakło i nie znalazłam tego w całej pracy aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania filmów Gafchromic w praktyce klinicznej. Inni już stosowali tę metodę w innych wskazaniach i brak mi szczegółowej informacji, w jaki sposób badanie Autorki ma poszerzyć czy uzupełnić tę wiedzę i jak zgromadzone dane na ten temat inspirowały Autorkę do podjęcia pracy.

Cel pracy: Autorka sformułowała 1 cel pierwszorzędowy pracy i 2 drugorzędowe. Celem pierwszorzędownym czyli głównym jest ocena zastosowania filmów Gafchromic do monitorowania dawek, a 2 cele drugorzędowe formułuje jako ocenę 1. Zgodności dawek obliczonych i zmierzonych w czasie napromieniania oraz 2. Powtarzalności dostarczanej dawki mierzonej tą metodą w czasie napromieniania. Problematyczne jest, że cel główny pracy jest sformułowany bardzo ogólnie. Jak napiszę dalej, nie wiadomo, co tu jest punktem oceny końcowej, bo oceniać zastosowanie można w różny sposób, np. jako częstość zastosowania, tolerancję metody przez pacjenta, koszty, etc. a przede wszystkim jako wiarygodność metody, co oceniają właśnie 2 cele drugorzędowe pracy. Jeśli tak ogólnie formułuje się cel pracy, to trudno następnie ocenić, czy cel pracy został osiągnięty.

W rozdziale **Materiał i Metody** i następującym po nim rozdziale **Opracowanie danych** Autorka scharakteryzowała badaną grupę, metodykę badania oraz zastosowane metody analizy, w tym statystyczne. Jest to przedstawione bardzo szczegółowo z uwzględnieniem wszystkich etapów planowania i realizacji badania, co dowodzi dużej staranności Autorki i rzetelności w podejściu do badanego zagadnienia. Wydają się jednak te rozważania miejscami zbyt szczegółowe, np. nie rozumiem celu umieszczania całego rozdziału 4.1.1. „Weryfikacja poprawności obliczeń w systemie planowania leczenia – określenie dokładności obliczeń”. Rozumiem i Autorka sama o tym pisze, że na tych danych opiera się napromienianie wszystkich chorych w ośrodku i pewnie ich stworzenie odbyło się z dużym udziałem Autorki pracy, bo znam jej zakres kompetencji. W takim razie to nie wiem, dlaczego dla celów tej pracy należało je jeszcze raz sprawdzać i omawiać wiarygodność tych danych. Chyba wystarczyło napisać na ten temat jedno zdanie, że błąd pomiarów w tym zakresie jest niższy niż 3%. Następnie omówione są metody walidacji metody, sposób pomiarów, grupa kliniczna i sposoby opracowania danych, co nie budzi moich zastrzeżeń. W tej części zawarte są już wyniki błędu pomiaru wykonanego z użyciem filmów gafchromowych. Mam wątpliwość, czy ta część nie powinna już stanowić Wyników pracy, tym bardziej, że znajduje się ten Wynik następnie we wnioskach z pracy.

Wyniki: Wyniki i omówienie wyników pracy są podane łącznie, miejscami Autorka jeszcze wraca do omówienia metodyki, co sprawia, że tę część czyta się szczególnie trudno. Dodatkowo, Autorka przedstawia wykresy pomiarów in vivo dawki filmami gafchromowymi wyrażone jako różnica dla dawki obliczonej w systemie do planowania leczenia i dawki otrzymanej w 5 frakcjach szczegółowo dla wszystkich 21 chorych włączonych do badania. Te wyniki są dość podobne w całej grupie i wskazują na dużą zgodność tych wyników. Moim zdaniem należało to przedstawić bardziej syntetycznie, np. w formie tabeli, a szczegóły umieścić w Załączniku dla bardziej zainteresowanych. W przypadku publikacji tych wyników konieczne będzie dokonanie ich syntezy. Rozdział 6.2. dotyczący powtarzalności uzyskiwanych wyników już jest przedstawiony w sposób syntetyczny i przekonujący czytelnika. Brak mi takiego podsumowania wyników, znalazłam je dopiero w Streszczeniu, że filmy Gafchromic dają wyniki, które wskazują na to, że pacjenci otrzymują dawki zgodne z zaplanowanymi, a ewentualny błąd pomiaru jest akceptowalny.

Dyskusja: W Dyskusji Doktorantka analitycznie i krytycznie przedstawiła własne wyniki. Widać, że zdobyła w czasie realizacji badania duże doświadczenie i dzieli się nim z czytelnikiem. Na stronie 103 Autorka słusznie napisała, że w radioterapii jedynie proste zasady mają szansę być skutecznie wdrożone. Dlatego mam pytanie do Doktorantki, bo to nie jest w Dyskusji jasno wyartykułowane, czy filmy gafchromowe są na tyle proste w zastosowaniu, że mogą być w praktyce włączone do rutyny klinicznej. Ja mam wręcz odwrotne wrażenie, że stopień trudności związany z ich przygotowaniem, pomiarami i przechowywaniem jest tak duży, że lepiej zastosować tradycyjną metodę mofsetową lub dozymetrię portalową w przypadku technik dynamicznych. Brak mi jasnego wyrażenia poglądu Doktorantki, czy ten sposób dozymetrii in vivo ma przewagę nad innymi. Brak mi też trochę w tej Dyskusji przedstawienia własnych wyników w świetle zastosowania tych filmów w innych lokalizacjach klinicznych i w czym przeprowadzone badanie było różne. Wiąże się przyszłość tych filmów w rozwijającej się metodzie napromieniania w oparciu o MR-linac i takie są najnowsze opracowania w tym temacie. Napromienianie MTM na aparacie MR-linac jest szczególnie atrakcyjne. Ciekawa jestem zdania Doktorantki na temat, jak jej doświadczenie może być wykorzystane w tej rozwijającej się dziedzinie.

Dysertacja kończy się sformułowaniem sześciu **Wniosków.** Wniosek 1. i 2. potwierdza możliwość zastosowania filmów gafchromic w technikach dynamicznych u chorych na MTM. Myślę, że to ujmuje cel główny pracy i Autorka przez to rozumie wykonalność metody, mały błąd pomiaru i realizację celów szczegółowych, czyli zgodność dawek referencyjnych i

pomiarowych oraz powtarzalność pomiarów. Wniosek 3. jest nieuprawniony, gdyż nie wynika on z przeprowadzonego badania. Na ocenę jakości przygotowania i realizacji napromieniania składa się ocena m.in. kwalifikacji, przeprowadzonych metod obrazowania i konturowania, a tego Autorka nie badała. Zbadała tylko jeden aspekt, aczkolwiek bardzo ważny planowania leczenia i ta ocena była pozytywna. Wniosek 4. dla mnie również nie wynika z przeprowadzonego badania, możliwość archiwizacji danych za pomocą badanego detektora jest związana z jego charakterystyką i nie było odkryciem z tego badania. Myślę też, że przyszłość tych detektorów nie jest związana z wykorzystaniem ich do sporów prawnych, bo do oceny jakości przeprowadzonego leczenia służy całość dokumentacji medycznej i nie ma potrzeby stosowania dodatkowych zabezpieczeń.

Piśmiennictwo zawiera 68 właściwie dobranych pozycji, bezpośrednio odnoszących się do omawianych w pracy zagadnień.

Podsumowując, przedstawioną mi do recenzji pracę, przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Układ pracy i sposób prezentacji wyników pozostawia wiele do życzenia, ale myślę, że w przyszłych pracach naukowych Autorka będzie przedstawiać swoje wyniki i tok myślenia jaśniej i w sposób bardziej syntetyczny. Mimo tego, uważam że Doktorantka rzetelnie przeprowadziła badanie kliniczne i to stanowi jego wartość. Dziękuję Wysokiej Radzie za danie mi możliwości recenzowania tej ciekawej pracy. Mam więc zaszczyt stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim i zwracam się do Wysokiej Rady o dopuszczenie mgr Agnieszki Walewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Lucyna Kępka

Radioterapeuta – onkolog

Wojskowy Instytut Medyczny

Warszawa