



Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr Agnieszki Walewskiej
p.t.

Zastosowane dozymetrii *in vivo* filmami Gafchromic do monitorowania dawek otrzymywanych przez pacjentów z nieresekcyjnymi mięsakami poddanych przedoperacyjnej, hipofrakcjonowanej radioterapii technikami dynamicznym.

Jedną z podstawowych metod kontroli jakości w radioterapii jest dozymetria *in vivo*. W dozymetrii *in vivo* stosuje się głównie dawkomierze aktywne, oparte o diody półprzewodnikowe lub detektory typu MOSFET. Okazuje się jednak, że w przypadku zastosowania technik dynamicznych kalibracja dawkomierzy aktywnych jest obciążona większymi niepewnościami, co zmusza do poszukiwania metod alternatywnych. Upowszechnienie się na rynku dobrych jakościowo i utrzymujących stabilnie parametry pracy, samowywołujących się filmów barwnikowych, umożliwiło włączenie ich do prowadzenia dozymetrii *in vivo* w radioterapii i w diagnostyce medycznej. Dlatego praca doktorska pani mgr Agnieszki Walewskiej, dotycząca zastosowania folii barwnikowych w dozymetrii *in vivo* dla radioterapii dynamicznej nieresekcyjnych mięsaków u pacjentów Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie, dobrze wpisuje się we współczesne trendy rozwoju fizyki medycznej. Praca została wykonana w renomowanym Zakładzie Fizyki Medycznej NIO pod kierunkiem pana profesora Pawła Kukołowicza.

Omówienie pracy

Rozprawa ma klasyczny, przejrzysty układ, co ułatwia jej czytanie. Składa się z dziesięciu rozdziałów z wprowadzeniem i celami pracy (1), częścią teoretyczną (2-3), materiałami i metodami pracy (4), opracowaniem danych i wynikami pracy (5-6), dyskusją (7), wnioskami (8), literaturą (9) oraz załącznikami (10). Praca jest kompletna i ma również wymagane streszczenia w języku polskim i angielskim a w załącznikach spis rycin, tabel oraz słownik terminów.

W klarownie przygotowanym wprowadzeniu Autorka przypomina zalecenia międzynarodowe dotyczące kryteriów rozkładu dawki w objętości tarczowej i wymaganej dokładności pomiaru dawek. Autorka podkreśliła, że uzyskanie wysokiej precyzji pomiaru dawek jest trudne w przypadku mięsaków, ze względu na ich możliwe duże objętości oraz częste lokalizacje na kończynach. Płytke lokalizacje guzów wymagają dla wiązek fotonów o energiach MeV zastosowania bolusów, co utrudnia proces napromieniania. Ze względu na niewielką grubość detektorów ETB nieprzekraczającą 0.3 mm, wysoką rozdzielczość, dobre charakterystyki dawkowe i energetyczne, filmy Gafchromic dobrze nadają się do umieszczenia pod bolusem jako dawkomierz *in vivo*.

Celem pracy była ocena przydatności filmów Gafchromic dla dozymetrii *in vivo* w hipofrakcjonowanej radioterapii technikami dynamicznymi. Wynik tej oceny miał być skwantyfikowany m.in. poprzez zbadanie zgodności dawki zmierzonej z zaplanowaną oraz potwierdzenie powtarzalności dostarczanej dawki w kolejnych seansach terapeutycznych.



W rozdziale drugim Autorka omówiła rolę radioterapii w leczeniu mięsaków. Rozdział przeczytałem z zainteresowaniem, ale jako fizyk nie czuję się kompetentny, aby odnosić się do niego w sposób merytoryczny.

W rozdziale trzecim Autorka w sposób przystępny omówiła podstawy fizyczne oraz przebieg procesu radioterapii. Od strony procesów fizycznych w sposób jakościowy przedstawione zostały podstawowe oddziaływania fotonów z materią oraz metody dozymetryczne charakteryzujące wiązki terapeutyczne, w szczególności metody wyznaczania współczynnika jakości wiązki. Sukces radioterapii zależy nie tylko od precyzyjnej dozymetrii, ale kluczową rolę odgrywa pozycjonowanie, podczas którego weryfikuje się ułożenie pacjenta. W rozdziale tym nastąpiło też wprowadzenie do zagadnień związanych z dozymetrią *in vivo*. Mimo rozpowszechnienia detektorów portalowych w weryfikacji ekspozycji, metoda ta nie zawsze może być stosowana w przypadku napromieniania mięsaków, szczególnie w przypadku kończyn, gdyż może prowadzić do znaczących niepewności. Stąd wybór filmów fotochromowych. Tekst rozdziału jest przystępnie napisany i pokazuje, że Autorka swobodnie porusza się w tej dziedzinie wiedzy i posiada duże doświadczenie w zakresie fizyki medycznej dla radioterapii.

Rozdział 4 Materiały i Metody w sposób wyczerpujący przedstawia procedury i sprzęt użyty w badaniach. Jednym z celów pracy była weryfikacja dozymetryczna procesu leczenia poprzez porównanie dawek wyznaczonych w systemie planowania leczenia (TPS) i zmierzonej foliami EBT. Jednym z zagadnień do rozwiązania było wyznaczanie minimalnej różnicy, możliwej do wykrycia między wskazaniem TPS i filmów EBT. Metoda ta została zwalidowana poprzez wykonanie pomiarów fantomowych i porównana ze wskazaniami systemu planowania leczenia Eclipse 16. Dozymetria filmami fotochromowymi jest metodą względną i wymaga nie tylko właściwej kalibracji, ale i zachowania powtarzalnej procedury. Opisane w rozdziale 4.2 poszczególne kroki tej procedury, takie jak skalowanie krzywej kalibracyjnej czy analiza obrazu potwierdzają w większości spełnienie tego warunku. Pewien niedosyt pozostawia opis kalibracji referencyjnej, a komentarz w tej sprawie przedstawiłem pod koniec tej recenzji. W rozdziale 4.3 znajdujemy bardzo precyzyjny opis pomiarów wykonanych u 21 pacjentów Centrum Onkologii w Warszawie w latach 2017 -2018, zakwalifikowanych do przedoperacyjnej radiochemioterapii. Oprócz opisu samej procedury znajdujemy tam informacje o szczegółach zastosowanej techniki leczenia dla każdego z pacjentów. W sumie dla 25 pacjentów odbyło się 105 sesji terapeutycznych, a pomiary wykonano dla 98 frakcji.

Sposób prezentacji wyników jest raczej nietypowy, gdyż odchylenie wyniku pomiaru *in vivo* od wartości uzyskanej z TPS jest prezentowane osobno dla każdego z 21 pacjentów i dla każdego pomiaru. Tak szczegółowe omówienie każdego pacjenta miałyby uzasadnienie, gdyby wyniki pomiary *in vivo* znacząco różniły się od przewidywań, co jednak w większości wypadków nie miało miejsca. Szczegółowe dane np. w formie stabelaryzowanej lepiej chyba zaprezentować w aneksie, a omówić tylko parę przykładowych pacjentów. W rozdziale 6.2 przeprowadzono zbiorczą analizę powtarzalności leczenia dla czterech wybranych punktów pomiarowych. Generalnie osiągnięto bardzo dobrą zgodność przewidywań TPS z pomiarami *in vivo*, poza kilkoma szczególnymi przypadkami np. wysunięcia się detektora spod bolusa lub pomiarze w wysokim gradiencie dawki.

W dyskusji Autorka podkreśliła, że wyznaczona w pracy niepewność dawki w oparciu o pomiar pojedynczym fragmentem filmu na poziomie 1% umożliwia z dużym prawdopodobieństwem



wykrzycie błędu systematycznego, czyli błędu na poziomie 10%. Ważnym wnioskiem było zwrócenie uwagi, że dozymetria *in vivo* winna być w szczególności zastosowana w nietypowych sytuacjach terapeutycznych (np. dla nietypowej geometrii) i przy zastosowaniu technik dynamicznych, gdyż ocena niepewności tylko w systemie planowania leczenia może być zawodna. Szczególnie ważnym jest przy ocenie dawki w TPS wybór odpowiedniego punktu, w otoczeniu którego niejednorodność rozkładu dawki jest możliwie mała. Wadą zastosowanej metody dozymetrii *in vivo* z zastosowaniem Gafchromica była żmudność prowadzonych prac, a dokładność odczytu zależała w dużej mierze od skrupulatności wykonującej pomiar. Autorka zauważyła też, że przy tak małych poziomach niepewności pomiaru pojedynczym filmem nie ma, w większości wypadków, potrzeby używać większych ilości filmów, gdyż niepotrzebnie zwiększa to pracochłonność i koszty. Autorka wykazała, że dla żadnego z punktów pomiarowych niepewność rozszerzona różnicy między dawką obliczoną z TPS i zmierzoną filmem barwnikowym nie przekraczała 7%. Dlatego zaproponowała ustanowienie progu reagowania właśnie na tym poziomie. W pracy zwrócono też uwagę na szereg niedogodności w stosowaniu filmów Gafchromic. Jednym z nich jest rekomendowany czas odczytu wynoszący 48 godzin, który pozwala na zakończenie procesu samowywoływania filmu. Skrócenie tego czasu do 24 godzin pozwoliłoby na skrócenie czasu martwego i wykonanie korekcji przed podaniem kolejnej frakcji.

Mimo ogromu wysiłku włożonego w opracowaniu metody oraz przygotowaniu, wykonaniu i opracowaniu wyników pomiarów Autorka uważa, że metoda nie jest jeszcze do końca gotowa do rutynowego stosowania. W szczególności wskazuje na konieczność zautomatyzowania odczytu dawek z TPS oraz opracowania prostej metody wyznaczania dawki od obrazowania.

Uwagi krytyczne:

- 1) Praca napisana jest starannie z dobrym użyciem specjalistycznej terminologii z obszaru fizyki medycznej. Pewnym drobnym wyjątkiem jest zastosowanie na str. 17 jednostki MV do określenia energii wiązki. W fizyce medycznej często stosuje się ten skrót myślowy (żargon), w którym mowa jest o wiązkach megawoltowych, ale wolt jest jednostką napięcia, a nie energii. W liniowych przyspieszaczach elektronów stosuje się napięcia przyspieszające na poziomie MV, jednak przyspieszone elektrony osiągają energie MeV i podobnie średnie energie wiązek fotonów promieniowania hamowania.
- 2) W publikacjach naukowych przyjmuje się, że symbole literowe wielkości fizycznych w tekście i we wzorach piszemy kursywą. Autorka nie zastosowała w pracy tej konwencji.
- 3) Spis referencji w rozprawie nie pozwala na poznanie wszystkich autorów, tylko pierwszego. W tej sytuacji nie byłam w stanie łatwo stwierdzić, czy np. Autorka rozprawy była współautorem którejs z cytowanych prac.
- 4) Na stronie str. 54 skrót mlc (multi leaf collimator) jest napisany z małej litery, w Słowniku terminów – z wielkich liter.
- 5) Względne wartości SD_{TPS} i $SD_{TPS_{scal}}$ (równanie 9, str. 61) mają stałą wartość procentową, ale odczytywane są w TPS dla I-tego pacjenta z J-tym punkcie pomiarowym. Czy w związku z tym te wielkości nie powinny być napisane w równaniu 9 ze wskaźnikami I, J?
- 6) Nie zgadzam się ze stwierdzeniem ze str. 17, linia 20, że filmy EBT3 mają zaniżoną odpowiedź w wiązkach o energiach z zakresu keV, gdy są kalibrowane w wiązkach



o energiach fotonów MeV. W pracy JL Guerda Massillon et al., Physica Medica 61 (2019) 8–17 pokazane jest, że względna odpowiedź EBT3 poniżej 100 keV rośnie stopniowo aż do wartości około 4 dla fotonów 12 keV. Dlatego, jeśli skalibrujemy EBT3 na przyspieszacz liniowy i zmierzmy dawki od aparatów rtg pracujących dla napięć poniżej 100 kV, to dawka wyznaczona przez EBT3 będzie raczej zawyżona, a nie zaniżona.

- 7) Trochę pobieżnie potraktowano w rozprawie sprawę kalibracji. Referencyjne krzywe kalibracyjne przedstawione na Rys. 20, a w szczególności opis osi, są nieczytelne. Brakuje informacji jak te krzywe zostały przygotowane, czy są wynikiem dopasowania jakiś równań do punktów eksperymentalnych, jakie są niepewności dopasowania parametrów tych równań, dlaczego EBT3 i EBT-XD są kalibrowane w różnym zakresie dawek i co z tego wynika. Widać, że zależności efekt–dawka są nieliniowe. Czy niepewności pomiaru zależą od poziomu dawki?
- 8) W dyskusji rozprawy zazwyczaj analizuje się uzyskane przez siebie wyniki w stosunku do wyniku prac uzyskanych przez innych autorów. Przedyskutowanie swoich rezultatów na tle innych jest ważnym elementem pracy naukowej, gdyż tylko takie odniesienie pozwala na ocenę nowości wyników i ich znaczenia. Filmy Gafchromic stosowane są na całym świecie, publikowanych jest wiele prac z ich zastosowaniem. W dyskusji rozprawy tego odniesienia do literatury światowej wyraźnie zabrakło.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska pani mgr Agnieszki Walewskiej jest wartościowym tekstem z zakresu klinicznej fizyki medycznej. Po względem merytorycznym w pracy podjęto ważną tematykę weryfikacji dozymetrycznej w przypadku stosowania technik dynamicznych, które zawsze komplikują sprawdzenie poprawności procesu leczenia. Również pod względem redakcyjnym praca jest napisana jasno i z użyciem poprawnej terminologii. W pracy o takiej objętości trudno ustrzec się pewnych nieścisłości, lecz zauważone powyżej niedociągnięcia redakcyjne nie wpływają na bardzo dobry odbiór pracy. Praca ma wyraźnie charakter kliniczny i pod tym względem widać ogromne doświadczenie i staranność Autorki w zaplanowaniu pracy, wykonania pomiarów i opracowania wyników. Sądzę, że uzyskane wyniki dobrze posłużą dalszemu polepszeniu jakości radioterapii z użyciem technik dynamicznych. Autorka zrealizowała cele postawione w pracy, a wymienione w recenzji uwagi krytyczne i polemiczne nie naruszają zasadniczych wyników pracy. Uważam, że recenzowana rozprawa spełnia wymagania stawiane dysertacjom na stopień doktora nauk medycznych i dlatego wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii o dopuszczenie pani magister Agnieszki Walewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. Paweł Olko

2021-03-21