

Kraków, 05.04.2023 r.

dr hab. Renata Kopeć, prof. IFJ PAN
Instytut Fizyki Jądrowej PAN
Centrum Cyklotronowe Bronowice
ul. Radzikowskiego 152
31-342 Kraków

Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr Aleksandry Sobajtis
p.t.

ROLA KONTROLI UŁOŻENIA I ADAPTACYJNEGO NAPROMIENIANIA W ZAPEWNIENIU BEZPIECZEŃSTWA I EFEKTYWNOŚCI RADIOTERAPII WIĄZKAMI ZEWNĘTRZNYMI

Nowotwory są obecnie jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Istnieją trzy główne sposoby leczenia nowotworów: chirurgiczne wycięcie guza, chemioterapia oraz radioterapia. Głównym celem radioterapii jest dostarczenie dawki promieniowania do objętości tarczowej i zniszczenie za pomocą promieniowania jonizującego tkanek nowotworowych, przy jednoczesnym jak największym oszczędzaniu tkanek zdrowych i narządów krytycznych (z ang. OARs, Organs at Risk). W radioterapii w celu dostarczenia dawki promieniowania jonizującego do objętości guza, można wykorzystać jedną z metod: teleradioterapię, czyli napromienianie wiązkami zewnętrznymi bądź brachyterapię, gdzie napromienianie odbywa się za pomocą źródła umieszczanego w jamie ciała lub tkance w bezpośrednim sąsiedztwie guza. Ocena efektywności metod kontroli ułożenia pacjenta oraz zasadność stosowania technik adaptacyjnych wykonane w ramach pracy dotyczą pacjentów leczonych z powodu nowotworu gruczołu krokowego bądź głowy i szyi. Rak gruczołu krokowego jest jednym z głównych pod względem częstości występowania wśród mężczyzn w Europie i Stanach Zjednoczonych. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem i dotyczy głównie mężczyzn powyżej 50 roku życia. Natomiast nowotwory w obrębie głowy i szyi stanowią 4,8% nowotworów złośliwych w Polsce.

W radioterapii celem przeprowadzenia napromieniania fizyk sporządza plan leczenia, który zakłada teoretyczny rozkład dawki w ciele pacjenta. Przed przystąpieniem do procesu napromieniania taki plan powinien zostać zweryfikowany dozymetrycznie. Pozwala to na kontrolę rozkładu dawki w pacjencie oraz na sprawdzenie poprawności realizacji procesu napromieniania. Warto zauważyć, iż korekcja ułożenia pacjenta, tak aby uzyskać maksymalną możliwą zgodność z pozycją, w której zaplanowano leczenie (w efekcie czego otrzymujemy powtarzalność ułożenia pacjenta w pozycji terapeutycznej) i adaptacyjne metody

napromieniania, niewątpliwie poprawiają bezpieczeństwo i efektywność teleradioterapii. Najbardziej popularnymi technikami radioterapeutycznymi są obecnie techniki fotonowe. W przypadku stosowanych w pracy technik fotonowych, zarówno techniki konformalnej 3D-CRT, jak i technik dynamicznych IMRT/VMAT jednym z najistotniejszych elementów decydującym o prawidłowym dostarczeniu dawki jest więc poprawne i powtarzalne ułożenie pacjenta.

Rozprawa doktorska pani mgr. Aleksandry Sobajtis wpisuje się w powyższe zagadnienia. Praca powstała w oparciu o wyniki zebrane przez Autorkę w Zakładzie Radioterapii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Zielonej Górze, wyniki opracowano w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Zielonogórskiego. Promotorem rozprawy jest pan prof. Paweł Kukołowicz. Jednym z głównych celów pracy było wskazanie najlepszej metody korekcji ułożenia pacjenta oraz ocena zasadności wdrożenia w codziennej praktyce metody adaptacyjnego napromieniania celem zapewnienia bezpieczeństwa i efektywności terapii wiązkami zewnętrznymi. W pracy Autorka dokonała oceny stosowania kontroli weryfikacji pacjenta oraz technik adaptacyjnych, co wpływa na dawki otrzymywane przez objętości tarczowe oraz organy krytyczne. Opracowane przez Autorkę techniki mają bezpośredni wpływ na prawidłową realizację napromieniania (według zaplanowanego rozkładu dawki), co wpływa na skuteczność radioterapii.

Rozprawa doktorska ma klasyczny układ. Zasadniczo praca została podzielona na dwie części zawierające wstęp teoretyczny oraz zagadnienia związane z pracą i analizą wyników otrzymanych przez Autorkę. Układ pracy pozwala w sposób jasny i klarowny ocenić zakres pracy wykonanej przez Autorkę. Praca zaczyna się wykazem skrótów, następnie znajduje się wstęp teoretyczny. W części teoretycznej Autorka opisuje wszystkie zagadnienia, do których nawiązuje następnie w części praktycznej pracy. Kolejne podrozdziały opisują podstawy fizyczne dotyczące oddziaływania promieniowania jonizującego z materią. Dostarczają również podstawowych informacji dotyczących technik napromieniania w radioterapii, w tym zagadnień dotyczących oceny planu leczenia. Część teoretyczną kończą opisy technik adaptacyjnych, metod korekcji ułożenia pacjenta podczas napromieniania oraz zagadnień związanych z rakiem gruczołu krokowego i nowotworów w obrębie głowy i szyi. Rozdział ten w sposób właściwy wprowadza w tematykę pracy.

W pięciu kolejnych rozdziałach Autorka przedstawia cel pracy, opisuje zastosowane materiały i metody, wyniki i ich analizę oraz wnioski. Całość pracy zamyka bibliografia (50 pozycji), spis tabel i spis rycin. Po przedstawieniu celu pracy Autorka opisuje materiały i metody. Praca dotyczy analizy wykonanej na grupie 60 pacjentów, w tym 30 leczonych z powodu nowotworu gruczołu krokowego i 30 napromienianych w obrębie głowy i szyi. Następnie Autorka opisuje zastosowane techniki wraz z analizą objętości tarczowych i zastosowanych marginesów. W rozdziale 3.3 "Kontrola ułożenia pacjenta" opisano sposób w jaki były weryfikowane pozycje pacjenta zarówno podczas radioterapii pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego, jak i z nowotworami zlokalizowanych w okolicy głowy i szyi. W kolejnych podrozdziałach znajdujemy wzory i opisy dla błędów systematycznych i przypadkowych, zastosowane procedury weryfikacji pozycji pacjenta NAL (no action level)

i eNAL (extended no action level) oraz sposób metody wyznaczenia marginesów CTV-PTV dla trzech metod (weryfikacji online, metody NAL i metody eNAL). Następnie opisano procedury adaptacyjne oraz przeniesienie rozkładu dawki z pierwotnej tomografii na wykonaną w trakcie leczenia. W rozdziale "Wyniki" Autorka przedstawia analizy dotyczące wyznaczenia marginesów "CTV-PTV" dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego oraz nowotworów w obrębie głowy i szyi, następnie wyniki dla planowania adaptacyjnego.

Obszerna analiza wyników wykazała, iż dla obydwu grup analizowanych pacjentów (z rakiem gruczołu krokowego oraz nowotworami w obrębie głowy i szyi) otrzymane wartości marginesów były do siebie zbliżone dla różnych metod weryfikacji obrazowej, jednak były one większe od rezultatów z doniesień literaturowych. Po dokonaniu analizy i znalezieniu przyczyn wyniki uzyskane w ramach pracy pozwoliły na wprowadzenie programu pilotażowego do kontroli ułożenia pacjenta, a tym samym udoskonalenie procedury weryfikacji ułożenia pacjenta. Głównym celem tego działania było zmniejszenie wartości różnic pomiędzy izocentrum zaplanowanym a realizowanym podczas napromieniania. W wyniku podjętych działań zmniejszone zostały stosowane podczas procesu planowania leczenia marginesy CTV-PTV w analizowanych lokalizacjach. W dalszej części pracy Autorka wykazała znaczenie radioterapii adaptacyjnej zarówno dla pacjentów leczonych z powodu raka gruczołu krokowego, jak i nowotworów zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi. Zmiany anatomii mogą wpłynąć niekorzystnie na rozkład dawki w ciele pacjenta, zmniejszając prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia (TCP) bądź zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji (NTCP) schemat adaptacji polegał na wykonaniu dodatkowej tomografii komputerowej (dwa razy w trakcie trwania całego leczenia) oraz analizie rozkładów dawek po jej wykonaniu. W ocenie Autorki zastosowany schemat dał zadowalający rezultat. Podczas analizy planów adaptacyjnych u pacjentów z nowotworami w obrębie głowy i szyi Autorka zaobserwowała, iż pomimo zmniejszenia w objętości leczonej 95% oraz 100% wartości dawki referencyjnej, dawka średnia w obszarach CTV zachowała swoją wartość. Zgadzam się z wnioskiem, iż niższe dawki deponowane w PTV nie wpływają na efekt radioterapii (pod warunkiem, że rozkład dawki w CTV jest jednorodny), ponieważ PTV ma za zadanie zapewnić odpowiedni rozkład dawki w CTV. Istotne jest również, iż w analizie rozkładów dawek w narządach krytycznych nie zaobserwowano znaczących różnic w dawkach tolerancji.

Praca doktorska pani mgr Aleksandry Sobajtis ma charakter doświadczalny i dotyczy zagadnień istotnych podczas pracy klinicznej w radioterapii. W pracy podjęto tematykę dotyczącą bezpieczeństwa i efektywności w teleradioterapii. Praca jest napisana jasno i z użyciem poprawnej terminologii, aczkolwiek Autorka nie uniknęła w niej pewnych skrótów myślowych i żargonu. W pracy znajdują się nieliczne błędy literowe i gramatyczne – poczynając od "Wykazu skrótów", gdzie GTV jest określone z ang. jako "gross target volume", podczas gdy skrót pochodzi od "gross tumor volume" (poprawnie określone znajduje się na str. 23). W przypadku skrótów popełniono również błąd przy tłumaczeniu NTCP, określonym prawidłowo w słowniku skrótów (z ang. normal tissue complication probability), natomiast na stronie 34 zabrakło "complication". Ponadto D98% (str. 8) - oznacza dawkę zdeponowaną w 98% objętości PTV lub narządu krytycznego. Analogiczna definicja powinna dotyczyć D2%. W technikach dynamicznych dąży się aby dla PTV wartość D98% była $\geq 95\%$ dawki

przepisanej, natomiast D2% powinna być $\leq 107\%$ dawki przepisanej. Warto zaznaczyć, iż definicje DX% na stronie 8 oraz D98% i D2% na stronie 33 zostały prawidłowo opisane i zdefiniowane.

Ponadto na stronie 13 Autorka opisała iż energia wiązki protonów 60 MeV nie wymaga degradacji na drodze od cyklotronu do stanowiska napromienia nowotworów oka. Jest to prawda jedynie w przypadku, gdy cyklotron wytwarza protony o energii 60 MeV. W pozostałych przypadkach, np. w przypadku systemu terapii Proteus C-235, gdzie cyklotron produkuje protony o energii 230 MeV, wiązka protonów wymaga degradacji do niższych energii (np. 70 MeV). Niefortunne wydaje się również sformułowanie (str. 27) "W zależności do lokalizacji nowotworu obszar napromieniania PTV zawiera CTV oraz w niektórych przypadkach obszar guza GTV". Proszę o wyjaśnienie sformułowania, ponieważ z definicji obszar PTV zawiera również GTV. Na str. 39 zamiast kolokwializmu "przesyłany" można użyć sformułowania "przeliczany". W tekście znajdują się również inne, aczkolwiek nieliczne, błędy gramatyczne i językowe. Jednak uchybienia redakcyjne w mojej ocenie nie wpływają na odbiór pracy, która jest napisana w sposób staranny.

Rozprawa doktorska pani Aleksandry Sobajtis jest wartościowym tekstem z zakresu klinicznej fizyki medycznej. Autorka w pełni zrealizowała cele postawione w pracy. W radioterapii napromienianie wymaga dużej precyzji, leczenie może okazać się nieskuteczne bez prawidłowej korekcji ułożenia pacjenta oraz zastosowania technik adaptacyjnych. Uzyskane wyniki mają potencjał, aby posłużyć dalszemu polepszeniu jakości radioterapii. Pozytywnie oceniam wartość przedstawionej rozprawy doktorskiej, a przedstawione komentarze nie wpływają na przedstawione w pracy wyniki. Uważam, że recenzowana rozprawa spełnia wszelkie wymagania stawiane dysertacjom na stopień doktora. Dlatego wnioskuję o dopuszczenie pani Aleksandry Sobajtis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. Renata Kopeć, prof. IFJ PAN