

PROF. DR HAB. N. MED. TOMASZ PIOTROWSKI

KATEDRA I ZAKŁAD ELEKTORADIOLOGII, UNIwersYTET MEDYCZNY W POZNANIU
ZAKŁAD FIZYKI MEDYCZNEJ, WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII W POZNANIU

Poznań 11.08.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Michała Piotrowskiego zatytułowanej:
„Rozwój dozymetru radiochromowego Fricke do zastosowań w dozymetrii w radioterapii”

Wprowadzenie

Rozprawa doktorska mgr inż. Michała Piotrowskiego poświęcona jest opracowaniu ulepszonej wersji żelowego dozymetru chemicznego Fricke do zastosowań w radioterapii. Praca napisana jest w języku angielskim i składa się z kilku wyraźnie wyodrębnionych części: przeglądu literatury, prezentacji celów badawczych, szczegółowego opisu metodologii, wyników z dyskusją oraz sformułowanych wniosków końcowych.

Należy zauważyć, że dozymetria żelowa 3D nie jest powszechnie stosowana w rutynowej radioterapii klinicznej. Głównymi czynnikami są między innymi: (1) złożoność przygotowania i odczytu, (2) wrażliwość na warunki środowiskowe i zmiany odpowiedzi w czasie po napromienieniu, (3) brak jednoznacznych regulacji i ustandaryzowania w praktyce klinicznej. Autor rozprawy koncentruje się na dwóch oryginalnych modyfikacjach klasycznego dozymetru Fricke poprzez domieszkowanie go alginianem sodu – związkami wiążącymi jony żelaza oraz sorbitolem – związkami, który ma w założeniu poprawić właściwości temperaturowe i mechaniczne dozymetru. Modyfikacje te wpisują się doskonale w obszar badań, których celem jest ograniczenie podatności dozymetru na warunki środowiskowe i stabilizację jego odpowiedzi w czasie. Ponadto Autor przedstawia propozycje zastosowań takich dozymetrów w radioterapii co stanowi znaczący przyczynek do dyskusji dotyczącej standaryzacji i regulacji związanych z wykorzystaniem tego typu dozymetrów w praktyce dozymetrycznej podczas radioterapii.

Należy zauważyć, że rozprawa obejmuje bardzo szeroki zakres badań – od podstawowych testów chemicznych stabilności aż po walidację dozymetrów w warunkach klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe uważam, że tematyka rozprawy doskonale wpisuje się w aktualne potrzeby fizyki medycznej, dozymetrii i radioterapii.

Poniżej dokonano oceny zasadności i nowatorstwa celów pracy oraz stopnia ich realizacji, analizy zastosowanej metodologii i wiarygodności uzyskanych wyników, a także sposobu wykorzystania literatury.

Cele rozprawy

Cele pracy zostały jasno zdefiniowane w rozdziale 2. Głównym zamierzeniem autora jest zmodyfikowanie żelowego dozymetru Fricke celem poprawy jego właściwości do zastosowań radioterapeutycznych (przede wszystkim zmniejszenia współczynnika dyfuzji jonów żelaza) oraz zaproponowanie nowych zastosowań dozymetrów żelowych w radioterapii.

Tak sformułowany cel ma mocne uzasadnienie naukowe i praktyczne – klasyczny żel Fricke choć czuły, cierpi na istotną wadę w postaci dyfuzji jonów Fe^{3+} po napromienieniu. Prowadzi to do zanikania i rozmywania zapisanej informacji o rozkładzie dawki, ograniczając przydatność dozymetrów Fricke w precyzyjnej weryfikacji planów radioterapii. Problem ten od lat stanowi wyzwanie w dziedzinie dozymetrii 3D, zatem poszukiwanie sposobów na ograniczenie dyfuzji jest w pełni zasadne. Nowatorstwo celów rozprawy przejawia się w podejściu zaproponowanym przez doktoranta: autor proponuje dwie nowe modyfikacje dozymetru Fricke – dodatek alginianu sodu jako polimeru wiążącego jony żelaza oraz dodatek sorbitolu do matrycy żelatynowej w celu poprawy właściwości termicznych i mechanicznych żelu. Jak wynika z treści rozprawy, takie połączenia nie były dotąd szerzej badane w kontekście dozymetrów Fricke.

Ponadto Autor proponuje rozszerzony zakres zastosowań dozymetrii żelowej w radioterapii, odpowiednio: praca zakłada opracowanie różnych form dozymetru (punktowego – 1D, płaszczyznowego – 2D i ulepszanego trójwymiarowego – 3D) i wykorzystanie ich m.in. do bezpośrednich pomiarów dawki na skórze pacjenta czy testów jakości akceleratorów medycznych. Te zamierzenia odpowiadają aktualnym trendom w radioterapii – zwiększaniu precyzji dostarczania dawki i weryfikacji przestrzennej zgodności dawki z planem leczenia. Podsumowując, wybrane przez autora cele badawcze są oryginalne, ambitne i istotne dla rozwoju dozymetrii żelowej.

Rozprawa dzieli główny cel na dziesięć konkretnych zadań badawczych, obejmujących zarówno zagadnienia fundamentalne, jak i wdrożeniowe. Tak szeroki zakres jest niewątpliwie ambitny. Zadania te obejmują m.in.: (1) zbadanie stabilności reagentów (jonów Fe^{2+} i innych składników) w zależności od czystości wody i obecności dodatków, (2) opracowanie kapsuł dozymetrycznych tj. detektorów punktowych (1D) poprzez zamykanie roztworu Fricke w kapsułkach alginianowych oraz ocenę ich przydatności, (3) przygotowanie płaszczyznowych (2D) żelowych detektorów w formie cienkich warstw lub bolusa do pomiarów *in vivo* (np. rozkładu dawki na skórze) i do testów zbieżności izocentrum akceleratora, a także (3) optymalizację trójwymiarowych (3D) żeli Fricke (różne składy: z sorbitolem, z polimerem Pluronic F-127) pod kątem obrazowania optyczną tomografią komputerową (OCT) oraz wykorzystanie ich do weryfikacji planu leczenia w warunkach zbliżonych do klinicznych.

Szeroki wachlarz zadań świadczy o wszechstronnym podejściu kandydata do rozwiązania postawionego problemu. Stopień realizacji celów należy ocenić wysoko – niemal wszystkie założone zadania zostały wykonane, a uzyskane wyniki potwierdzają, że autor osiągnął główny cel pracy.

Metodyka badań i wiarygodność wyników

Metodyka zastosowana w rozprawie jest rozbudowana i adekwatna do realizacji postawionych celów. Autor wykorzystał szeroki wachlarz technik doświadczalnych z pogranicza chemii, fizyki medycznej i inżynierii materiałowej. Przykładowo, do oceny wytwarzanych kapsuł alginianowych wykorzystano metody analityczne: badano zawartość metali w kapsułach za pomocą spektrometrii emisyjnej ze wzbudzeniem w plazmie (ICP-OES), co wykazało skuteczne wiązanie jonów Fe w strukturze alginianowej (choć w mniejszej ilości niż jonów Ca). Przeprowadzono obserwacje mikroskopowe i pomiary dyfraktometryczne (DLS) dla prób utworzenia nano- i mikro żeli – co pozwoliło potwierdzić powstawanie struktur mikro żelu alginianowo-żelazowego (pomimo trudności związanych z niskim pH). W celu scharakteryzowania właściwości matrycy żelowej z dodatkiem sorbitolu, wykonano pomiary temperatury przejścia żel–zol oraz testy mechaniczne (wytrzymałość na ściskanie statyczne i zmęczeniowe) dla żelów o różnych składach. Pozwoliło to ocenić wpływ kwaśnego odczynu roztworu Fricke na strukturę żelu oraz efekt ochronny sorbitolu. Stwierdzono m.in., że kwas siarkowy obecny w dozymetrze degraduje sieć żelu (obniżając temperaturę topnienia i osłabiając jego wytrzymałość), zaś dodatek sorbitolu częściowo ogranicza ten niekorzystny efekt.

Część dozymetryczna badań. Autor zaprojektował i wytworzył dwu- i trójwymiarowe prototypy detektorów żelowych, które przetestował stosując procedury napromieniania na akceleratorze medycznym. Wykonał odpowiednio, test zbieżności izocentrum z użyciem specjalnie przygotowanego dwuwymiarowego fantomu żelowego, w efekcie czego wykazał, że zmodyfikowany żel Fricke (szczególnie wariant z sorbitolem) nadaje się do tego typu pomiarów. Ponadto autor napromienił żelowe fantomy 3D zgodnie z planem radioterapii, a następnie odczytał rozkłady dawki za pomocą optycznej tomografii komputerowej (skanując żele światłem czerwonym 633 nm, zgodnie z wcześniej zoptymalizowanymi warunkami). Uzyskane rozkłady dawki porównano z obliczeniami z systemu planowania leczenia (TPS) oraz niezależną symulacją Monte Carlo. Różnice między dawką zmierzoną w żelu a obliczeniami okazały się niewielkie – rzędu kilku procent (np. centralna dawka zmierzona $16,63 \pm 1,20$ Gy vs. $17,27 \pm 0,50$ Gy z TPS), i mieściły się w kryteriach dokładności rzędu $\pm 3\text{--}5\%$. Autor wykazał się przy tym świadomym podejściem do ograniczeń swoich metod – uwzględnił wpływ upływu czasu od napromienienia na wynik (reakcje chemiczne w żelu Fricke trwają pewien czas po ekspozycji). W przypadku jednego z badanych żeli (Fricke–Pluronic F-127) zauważył, że zachodzi w nim późne narastanie sygnału nawet kilka godzin po napromienieniu, co może zafałszować odczyt. W związku z tym sformułował zalecenie, aby w praktyce ściśle kontrolować odstęp czasu między napromienieniem a skanowaniem dla próbek wzorcowych i badanych – co świadczy o jego dbałości o wiarygodność i powtarzalność pomiarów.

Uzyskane wyniki są przedstawione w sposób przejrzysty, z licznymi wykresami, tabelami i ilustracjami. Autor analizuje je wnikliwie, często odnosząc się do danych literaturowych lub oczekiwanych trendów. Istotną cechą rozprawy jest rzetelność w omawianiu wyników negatywnych. Przykładowo, próba całkowitego wyeliminowania dyfuzji Fe^{3+} poprzez wiązanie jonów w kapsułach alginianowych okazała się nieudana – kapsułki traciły znaczną

część niezwiązanych jonów w ciągu kilkudziesięciu minut, a po umieszczeniu ich w żelu następowała dalsza dyfuzja i deformacja kapsuł. Doktorant przedyskutował przyczyny tego niepowodzenia (m.in. niekompatybilność alginianu z kwaśnym środowiskiem dozymetru Fricke, kurczenie kapsuł w żelu) i wyciągnął wnioski na przyszłość – sugerując poszukiwanie innych polimerów zdolnych do wiązania jonów żelaza. Takie podejście świadczy o dojrzałości badawczej autora i zwiększa zaufanie do wiarygodności całości pracy. Zauważalna jest również ostrożność interpretacji – np. odnotowano ciekawy efekt anizotropowej dyfuzji (różnej w zależności od kierunku względem grawitacji) w dużych objętościach żelu, przy czym dla żelu żelatynowego wynik był odmienny niż dla żelu z sorbitolem i Pluronic. Autor nie poprzestał na stwierdzeniu tego faktu, lecz zaznaczył konieczność powtórzenia pomiarów w celu wykluczenia błędu eksperymentalnego i znalezienia przyczyny rozbieżności.

Reasumując, metodologia została dobrana bardzo dobrze do podjętych zagadnień, a wyniki – bogate i wieloaspektowe – są prezentowane z należytą starannością i krytyczną analizą.

Wykorzystanie literatury/źródeł

Rozprawa zawiera obszerny przegląd literatury (rozdział 3), który świadczy o gruntownej znajomości tematu przez doktoranta. Autor rozpoczyna od zarysowania tła klinicznego – wyjaśnia rolę radioterapii w leczeniu nowotworów oraz konieczność dokładnego planowania i weryfikacji dawki. Przedstawione są podstawy fizyczne (np. zjawiska radiolizy wody, reakcje chemiczne w klasycznym roztworze Fricke) oraz różne rodzaje dozymetrów radiacyjnych. W dalszej części skupiono się na żelowych dozymetrach chemicznych – opisano zarówno historyczny rozwój dozymetru Fricke (od klasycznego roztworu po żele Fricke-XO), jak i nowsze alternatywy (polimerowe i radiochromowe żele akrylowe, hydrożele itp.). Szczególnie istotna z punktu widzenia celów pracy jest część omawiająca problem dyfuzji w dozymetrach Fricke oraz dotychczasowe metody jego rozwiązania. Literatura została tu wykorzystana wzorcowo: autor przytacza najważniejsze publikacje, które podejmowały próby ograniczenia dyfuzji i w ten sposób uzasadnia własne podejście. Dowiadujemy się, że we wcześniejszych badaniach stosowano m.in. usieciowanie żelu formaldehydem, co zmniejszało współczynnik dyfuzji Fe^{3+} do ok. $0,44 \text{ mm}^2/\text{h}$, lecz wiązało się z wprowadzeniem toksycznego odczynnika. Próbuąc alternatyw, dodawano wysokie stężenia sacharozy lub glicerolu, uzyskując jeszcze niższe współczynniki ($\sim 0,15\text{--}0,18 \text{ mm}^2/\text{h}$), a nawet eksperymentowano z domieszką nanocząstek glinki montmorylonitowej, co niemal całkowicie immobilizowało jony żelaza w żelu. Na tym tle propozycja wykorzystania alginianu sodu jako czynnika wiążącego żelazo stanowi nową jakość – literatura nie odnotowała dotąd wyczerpujących badań nad takim rozwiązaniem, co potwierdza oryginalność podjętej tematyki. Również pomysł dodania sorbitolu do matrycy żelowej został umotywowany literaturą – sorbitol znany jest z zastosowań w nauce o polimerach i żywności jako czynnik plastyzujący i wzmacniający żele, więc jego użycie do stabilizacji żelu Fricke wydaje się uzasadnione analogiami z literatury (choć konkretnie w kontekście dozymetrii Fricke to podejście pionierskie).

Warto podkreślić, że źródła literaturowe są aktualne i licznie cytowane. Bibliografia liczy 196 pozycji, w tym najnowsze prace z ostatnich lat (np. dane epidemiologiczne i przeglądy z 2023–2024 dotyczące rozwoju radioterapii). Świadczy to o tym, że doktorant śledził bieżący stan

wiedzy. Integracja źródeł z narracją rozprawy jest płynna – przy każdym istotnym stwierdzeniu czy wyborze metody autor odwołuje się do odpowiednich publikacji, co uwiarygadnia podejmowane decyzje badawcze. Co istotne, nie zauważyłem nadużywania cytatów czy „zapychania” bibliografii zbędnymi pozycjami – wszystkie przywołane prace wydają się istotne dla tematu. W sumie, przegląd literatury oceniam bardzo pozytywnie: jest on zarówno szeroki (obejmuje tło medyczne, podstawy fizykochemiczne i najnowsze technologie dozymetryczne), jak i pogłębiony w obszarach kluczowych dla rozprawy (modyfikacje żelu Fricke, zastosowania dozymetrów żelowych w radioterapii). Taka podbudowa teoretyczna dowodzi wysokiej kompetencji doktoranta w dziedzinie i zapewnia kontekst dla zrozumienia znaczenia jego wyników.

Pytania do doktoranta

Pomimo niewątpliwych osiągnięć rozprawy, pewne kwestie pozostają otwarte lub budzą wątpliwości. W związku z tym formułuję następujące pytania do Autora:

1. Alternatywa dla alginianu – Alginian sodu jako dodatek wiążący jony Fe okazał się w praktyce problematyczny. Jakie inne polimery lub związki widziałby Pan jako potencjalne lepsze alternatywy do unieruchomienia jonów żelaza w żelu Fricke? Proszę odnieść się do ich ewentualnych zalet (np. zgodności chemicznej, nietoksyczności) i czy były one rozważane podczas planowania badań.
2. Stabilność kapsuł 1D – W eksperymentach z kapsułkami alginianowymi zaobserwowano zjawisko kurczenia się kapsuł i dyfuzji aktywnych składników po umieszczeniu ich w matrycy żelowej (zarówno w żelu Pluronic F-127, jak i żelatynowym). Nawet próby powlekania kapsuł polilizyną czy zwiększenia jonowości otoczenia nie zatrzymały tych procesów. Jakie dodatkowe strategie można by zastosować, aby poprawić stabilność takich kapsułkowych dozymetrów? Czy rozważa Pan np. inną metodę wytwarzania kapsuł (o bardziej jednorodnej otoczce), modyfikację składu alginianu, albo zastosowanie innej substancji powlekającej w celu zatrzymania dyfuzji?
3. Dwuwymiarowe dozymetry – optymalizacja – W przypadku prototypów 2D (gruby bolus i cienki detektor na skórę) stwierdził Pan konieczność dalszej optymalizacji metody wytwarzania tych dozymetrów oraz zasugerował testowanie innych materiałów matrycy. Proszę doprecyzować, jakie problemy techniczne wystąpiły przy wytwarzaniu lub użyciu obecnych wersji dwuwymiarowych dozymetrów? Czy były to trudności z jednorodnością i trwałością warstwy żelu, z odczytem optycznym, czy może z reakcją chemiczną (np. dyfuzja, wysychanie)? Jakie konkretne zmiany w procesie produkcji bądź składzie żelu proponuje Pan, aby zwiększyć ich użyteczność jako narzędzi do pomiarów *in vivo*?
4. Anizotropia dyfuzji – W rozdziale poświęconym dyfuzji zauważył Pan ciekawą rzecz: współczynniki dyfuzji jonów Fe^{3+} zmierzone w dużych objętościach żelu różniły się w zależności od orientacji (zgodnie vs. przeciwnie do kierunku grawitacji), co interpretowane jest jako anizotropia dyfuzji. Co więcej, efekt ten dla czystego żelu Fricke-XO-żelatyna był przeciwny niż dla żelu z sorbitolem czy Pluronic (choć różnice

były małe). Jakie są Pana hipotezy co do mechanizmu stojącego za tą anizotropią? Czy brał Pan pod uwagę np. konwekcje termiczne lub różnice gęstości? Jak można by eksperymentalnie potwierdzić bądź wykluczyć te czynniki? Proszę też wyjaśnić, czy anizotropia dyfuzji może mieć praktyczny wpływ na użytkowanie dozymetrów (np. czy orientacja fantomu w trakcie i po napromienianiu powinna być kontrolowana).

5. Synchronizacja czasu odczytu – Zauważył Pan, że w przypadku żelu Fricke-XO-Pluronic F-127 reakcje po napromienieniu zachodzą jeszcze przez kilka godzin, co wymaga identycznego czasu przerwy między napromienieniem a skanowaniem dla próbek kalibracyjnych i badanych. W warunkach rzeczywistych może to być trudne do zagwarantowania. Jakie praktyczne rozwiązania proponowałby Pan wprowadzić, aby zapewnić powtarzalność czasu odczytu? Czy np. schładzanie próbek, dodatek inhibitorów reakcji lub automatyzacja procedury mogłyby pomóc? A może lepszym podejściem byłoby opracowanie modyfikacji żelu (jak wariant z sorbitolem), który wykazuje mniejszą wrażliwość na czynnik czasu?

Podsumowanie

Rozprawa doktorska mgr inż. Michała Piotrowskiego stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego w dziedzinie dozymetrii radiacyjnej. Autor zaproponował nowe podejścia do poprawy dozymetru Fricke i przeprowadził wszechstronne badania, które potwierdziły skuteczność części z nich (dodatek sorbitolu znacząco zwiększył czułość żelu o ~26% i zmniejszył dyfuzję Fe^{3+} o połowę, a nowy żel pozwolił na pomyślną weryfikację planu leczenia). Choć nie wszystkie próby dały w pełni satysfakcjonujący efekt (np. modyfikacja alginianowa okazała się wymagająca i ostatecznie niewystarczająca), to uzyskane wyniki wnoszą nowe, cenne informacje do obszaru dozymetrii żelowej. Kandydat wykazał się przy tym rozległą wiedzą teoretyczną z fizyki i chemii radiacyjnej oraz umiejętnością samodzielnego planowania i prowadzenia zaawansowanych eksperymentów.

Świadczy o tym zarówno jakość przeglądu literatury, trafne zaprojektowanie doświadczeń, jak i krytyczna interpretacja danych. Praca dowodzi również zdolności doktoranta do wyciągania wniosków i formułowania zaleceń na przyszłość, co jest szczególnie ważne w działalności naukowej.

Podsumowując, uważam, że rozprawa w pełni spełnia wymagania art. 187 ust. 1 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce – przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a autor udowadnia opanowanie podstaw teoretycznych oraz zdolność do samodzielnego prowadzenia pracy badawczej na wysokim poziomie. Wobec powyższego oceniam rozprawę pozytywnie, jednoznacznie rekomendując jej przyjęcie oraz dopuszczenie mgr inż. Michała Piotrowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Tomasz Piotrowski