

DR HAB. N. MED. TOMASZ PIOTROWSKI, PROF. UMP

KATEDRA I ZAKŁAD ELEKTORADIOLOGII, UNIWERSYTET MEDYCZNY W POZNANIU

ZAKŁAD FIZYKI MEDYCZNEJ, WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII W POZNANIU

Poznań 20.05.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Antończyk-Szewczyk

Rozprawa doktorska Pani mgr inż. Katarzyny Antończyk-Szewczyk zatytułowana: *„Zastosowanie detektorów żelowych Fricke gel PVA – GTA oraz filmów dozymetrycznych Gafchromic™ EBT3 Ballcube I do analizy blokowanych ekspozycji promieniowania w technice Gamma Knife®”* spełnia wymogi ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz.U. z 2003 r., nr 65, poz. 595 z poz. zm.), dlatego wnoszę do Rady Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, o dopuszczenie Doktorantki Katarzyny Antończyk-Szewczyk do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Uzasadnienie

Neuralgia nerwu trójdzielnego (TN) jest zdefiniowana jako jednostronna bolesna dolegliwość, która charakteryzuje się krótkotrwałym bólem, o charakterze napadowym. Za leczenie z wyboru uważa się leczenie farmakologiczne. Metodami kolejnych wyborów są metody chirurgiczne oraz radiochirurgia wykorzystująca promieniowanie jonizujące.

Pierwsze radiochirurgiczne leczenie TN zostało przeprowadzone przez Larsa Leksella w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku przy użyciu lampy rentgenowskiej. Celem tej procedury było selektywne blokowanie przewodzenia bólu w zwoju trójdzielnym przy użyciu wąskiej wiązki promieniowania jonizującego, skierowanej na poziom zwoju trójdzielnego (Gasser'a) w oparciu o obrazy radiograficzne czaszki. Bardzo dobre efekty kliniczne zmotywowały badaczy do rozwoju metody zarówno z perspektywy rozwoju technologicznego jak i uszczegółowienia procedury terapeutycznej w oparciu o etiologię choroby. Obecnie procedura postępowania polega na podaniu na wybraną część nerwu trójdzielnego dawki punktowej mieszczącej się w przedziale od 80 do 90 Gy. Wartość dawki całkowitej zależy od anatomii nerwu, jego lokalizacji względem pnia mózgu oraz możliwości technologicznych ośrodka, w którym podejmowana jest terapia.

Jednym z obecnie stosowanych aparatów do leczenia TN jest nóż gamma – Leksell Gamma Knife Perfexion (LGK) wyposażony w 192 źródła Co-60 ułożone cylindrycznie, w pięciu pierścieniach, i pogrupowane w ośmiu sektorach operacyjnych. LGK opracowany został przez Larsa Leksella oraz współpracujących z nim inżynierów, i jest „technologiczną odpowiedzią” na oczekiwania indukowane wynikami badań prowadzonymi od lat pięćdziesiątych. Aparat ten charakteryzuje się możliwością dostarczenia bardzo wysokiej dawki do bardzo małego obszaru w sposób stabilny i z submilimetrową dokładnością. Spełnia wszystkie wymogi stawiane urządzeniom wykorzystywanym w radiochirurgii zmian zlokalizowanych w mózgu. Ze względu na niewielkie rozmiary nerwu trójdzielnego oraz jego lokalizację, kluczową rolę odgrywa nie tylko dostarczenie punktowej dawki terapeutycznej do wybranego miejsca w nerwie, ale także redukcja dawek w pniu mózgu. W tym celu przygotowując leczenie metodą LGK istnieje możliwość zblokowania wybranych sektorów, w których znajdują się źródła Co-60. Prowadzi to do redukcji dawek w pniu mózgu, ale także zmienia kształt izodozy terapeutycznej z cylindrycznego na elipsoidalny. Z perspektywy rozkładu dawek w nerwie trójdzielnym, elipsoidalny kształt izodozy terapeutycznej jest mniej pożądany niż cylindryczny. Według badań przeprowadzonych przez Flickingera i wsp. (2001) elipsoidalny kształt izodozy terapeutycznej może prowadzić do częstszego pojawiania się zaburzeń czynności nerwu po terapii, co spowodowane jest niekorzystnym ułożeniem izodozy terapeutycznej względem nerwu (założeniem jest dostarczenie wysokiej dawki do wybranej części nerwu, a nie do całej jego objętości). Mimo możliwości weryfikacji rozkładów dawek na etapie przygotowania leczenia w komputerowych systemach planowania, wymogi stawiane współczesnej radiochirurgii zakładają konieczność potwierdzenia zgodności pomiędzy dawkami zaplanowanymi a dawkami, które będą dostarczane podczas leczenia. Dlatego też, cel pracy jaki obrała sobie Doktorantka, tj. analiza rozkładu dawki w leczeniu TN na aparacie LGK z wykorzystaniem filmów radiochromowych oraz detektorów żelowych (**jest to rozwiązanie nowatorskie**), uważam za istotny. Doktorantka w sposób zadowalający wprowadza czytelnika w temat i cel główny dysertacji. Następnie, w sposób rzetelny, przedstawia metodologię podjętych badań.

Badania przeprowadzono dla dziewięciu planów leczenia różniących się konfiguracją blokowania poszczególnych grup (sektorów) źródeł Co-60 w trakcie napromieniania obszaru docelowego – zlokalizowanego w nerwie trójdzielnym.

Osiągnięcie celu głównego pracy związanego z analizą dozymetryczną blokowanych ekspozycji promieniowania przy użyciu LGK wymagało od Doktorantki realizacji szeregu kluczowych celów pośrednich, w tym:

- wykonania fantomów pomiarowych oraz opracowania technologii mocowania w nich detektorów promieniowania jonizującego – żeli dozymetrycznych i filmów gafchromowych;
- opracowania technologii wytwarzania żeli dozymetrycznych;
- opracowanie metodologii pomiarowej dla wykorzystanych w pracy dozymetrów;
- opracowanie metodologii analizy wyników uzyskanych w pomiarach.

Zadania każdego z celów pośrednich są unikalne. Uważam jednak, że na szczególną uwagę zasługują cele dotyczące produkcji i opracowania charakterystyki dozymetrycznej detektorów żelowych dotychczas nie stosowanych w procedurach oceny dozymetrycznej terapii realizowanej na LGK. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę znacząco poszerzają zakres wiedzy praktycznej i teoretycznej związanej z tym tematem.

Wyniki, uzyskane przez Doktorantkę potwierdziły, możliwość zastosowania filmów jak i żeli do pomiaru dawki w radiochirurgii TN realizowanej na GLK. Użycie żeli poszerza spektrum analityczne względem analiz prowadzonych w oparciu o filmy gafchromowe. Niemniej jednak, Doktorantka rozsądnie zauważa, że w celu wdrożenia żeli do rutynowej weryfikacji planów leczenia, konieczna jest standaryzacja ich produkcji i użytkowania.

Praca Doktorantki napisana jest poprawną polszczyzną. Struktura pracy jest typowa dla prac doświadczalnych. Biorąc pod uwagę powyższe, uważam, że praca spełnia wszystkie wymagania postawione przed rozprawą doktorską.

Analiza szczegółowa pracy, uwagi merytoryczne i pytania

Poddana recenzji dysertacja doktorska stanowi zamknięte dzieło naukowe liczące 202 strony. Praca ustrukturyzowana jest prawidłowo. Posiada stronę tytułową, spis treści, indeks skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, część właściwą, bibliografię, trzy dodatki oraz wykaz rysunków i tabel.

W części właściwej dysertacji przedstawiono założenia i cel pracy, materiał i metodologię badawczą, uzyskane wyniki, dyskusję i wnioski. Proporcja pomiędzy „informacjami” literaturowymi a częścią właściwą pracy wynosi około 1:3 i jest akceptowalna dla tego typu prac.

Część teoretyczna

We wstępie Doktorantka wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące radioterapii stereotaktycznej i radiochirurgii płynnie uszczegółowiając obszar swojego wywodu do technologii noża gamma (LGK) oraz jednego ze schorzeń – neuralgii nerwu trójdzielnego (TN), które z powodzeniem leczone jest przy użyciu tej technologii. Ograniczenie zakresu informacji do wyżej wspomnianych zagadnień jest zasadne, bo odpowiada zakresowi pracy.

Opisując LGK, Doktorantka przybliżyła zarówno podstawy fizyczne jak i technologiczne pracy aparatu. Chciałbym, aby Doktorantka poszerzyła tę część udzielając mi odpowiedzi na poniższe pytanie:

Pytanie 1: Proszę określić czas „standardowej” terapii LGK TN realizowanej w pierwszym roku po wymianie źródeł Co-60, i tej samej terapii realizowanej w piątym roku od wymiany źródeł.

W dalszej części wstępu teoretycznego Doktorantka opisuje procedury związane z przygotowaniem planu leczenia, zagadnienia związane z dozymetrią małych pól oraz szeroko pojętej kontroli jakości leczenia. Prosiłbym, aby Doktorantka doprecyzowała niektóre informacje zawarte w tej części odpowiadając na pytania:

Pytanie 2: Planowanie leczenia. Obrazy wykorzystywane do obliczeń rozkładu dawki. Z informacji zawartych w dysertacji (np. pkt 2, roz. 1.2.4., str. 37) wynika, że obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego jest bazą zarówno do wyznaczania obszarów zainteresowań jak i obliczeń rozkładu dawek, cytując: „TK jest stosowana, gdy obrazowanie MR jest przeciwwskazane lub w szczególnych sytuacjach”. Proszę uściślić powyższy wywód.

Pytanie 3: Planowanie leczenia. Sposób optymalizacji rozkładu dawek. Niewątpliwie rozkłady dawek uzyskuje się przez dobór liczby ekspozycji, kolimatorów determinujących wielkość każdej z użytych wiązek jak i liczby użytych wiązek (blokowanie sektorów). Doktorantka nie wyjaśnia wprost czy proces optymalizacji dawek ma charakter odwrotny (inverse) czy następowy (forward planning). Proszę ustosunkować się do tego komentarza.

Na końcu części teoretycznej Doktorantka przedstawia zbiór informacji dotyczący sposobu realizacji napromieniania szczególnego schorzenia, jakim jest TN, które jest jej głównym, klinicznym obszar zainteresowań w pracy. W odróżnieniu od leczenia zmian złośliwych, w TN intencją jest uzyskanie wysokiej punktowej dawki w nerwie (nieobejmującej całego nerwu). Szczegółowe opisanie efektu Flickingera mocno uzasadnia przesłanki powstania niniejszej pracy. Nie mam pytań do tej części. Uważam jednak, że Doktorantka wprowadzając czytelnika

w zagadnienia związane z leczeniem TN, powinna bardziej podkreślić różnice pomiędzy strategią terapeutyczną leczenia zmian złośliwych (guzów mózgu) i nie złośliwych do których zalicza się neuralgia nerwu trójdzielnego. Strategie te różnią się diametralnie, jeśli chodzi o pożądane rozkłady dawek.

Cel badań

Komentarz: Doktorantka podaje zarówno cel główny jak i cele szczegółowe. W celu głównym używa określenia: „**/.../efekty charakterystyczne dla blokowanych ekspozycji**”. Niestety nigdzie w pracy nie zostały one wypunktowane i wymienione wprost. Czytelnikowi pozostają jedynie domysły czym owe efekty są. Uważam za możliwe stosowanie takiego sformułowania pod warunkiem wymienienia tychże efektów np. w celu ogólnym pracy.

Materiał badawczy

W tej części Doktorantka opisuje zarówno utworzone przez Nią na potrzeby badań fantomy pomiarowe, użyte w badaniach filmy radiochromowe, żele dozymetryczne oraz sposób ich mocowania w fantomach. Nie mam merytorycznych uwag/komentarzy do tej części pracy.

Metodyka badań

W pierwszej części opisano wykorzystanie w pracy fantomów pomiarowych, sposób produkcji żelu dozymetrycznego, metodologię przyjętą podczas kalibracji detektorów oraz metodologię określania i charakterystyki detektora żelowego.

Pytanie 4: Proszę uściślić na jakich obrazach dokonywano obliczeń rozkładu dawki oraz co te obrazy przedstawiają, tzn. czy na tych obrazach widoczny jest detektor, czy też puste miejsce, w którym detektor jest umieszczany podczas napromieniania.

Pytanie 5: Rysunek 35 przedstawia filmy gafchromowe użyte do kalibracji. W tekście jest informacja o kwadratowym kształcie filmów czego nie potwierdza rysunek. Proszę wyjaśnić.

W drugiej części tego rozdziału opisano plany leczenia wykorzystane w badaniach. Warto zauważyć, że są to plany leczenia rozumiane jako zbiór charakterystycznej konfiguracji poszczególnych elementów determinujących rozkład dawki. Nie należy utożsamiać planu leczenia z pacjentem, ponieważ w dwóch przypadkach utworzono po dwa plany dla pacjenta. Uważam, że powinno być to dokładniej odnotowane w pracy. Podobna uwaga dotyczy konsekwentnego używania przez Doktorantkę określenia, że **wszystkie** plany reprezentują ekspozycję zblokowaną, bądź hybrydową. Tak nie jest, patrz plan nr 9. W tabeli 5 nie

przedstawiono parametrów, o których mowa w tekście – dawki minimalnej, średniej oraz odchylenia standardowego. Zastanawia także czym są parametry w ostatniej kolumnie tabeli określone jako objętości dawki 12 Gy i wyrażone w Greyach (?). Podsumowując ten rozdział chciałbym, aby Doktorantka ustosunkowała się do następującego pytania:

Pytanie 6: Jak zauważono, poprawna praca detektorów żelowych wymaga, aby dawki w nich deponowane mieściły się w zakresie od 10 Gy do ok 25 Gy. Pomiar dawek w układzie fantomowym wymaga niejako odtworzenia parametrów klinicznego planu leczenia w fantomie. Czy Doktorantka uwzględniła w badaniach zmianę geometrii napromienianego obiektu (pacjent vs. fantom) i w jaki sposób interpretuje fantomowe rozkłady dawek względem dawek, które deponowane są w nerwie trójdzielnym i pniu w sytuacji klinicznej? Jak wpływa na interpretację uzyskanych wyników (i czy w ogóle) zmiana sposobu normalizacji dawki i w efekcie wartość dawki dostarczonej do fantomu (~20Gy) vs. dawki w sytuacji klinicznej (~85Gy)?

Wyniki

W pierwszej części tego rozdziału Doktorantka przytacza wyniki dotyczące optymalnych warunków pracy detektorów żelowych oraz kalibracji filmów gafchromowych. Uważam, że informacje dotyczące kalibracji filmów - procedury znanej i dobrze opisanej w literaturze, nie stanowią istotnej komponenty dodanej i powinny być przedstawione w części metodologicznej. Wartość dodaną stanowią za to wyniki opisujące detektory żelowe. Tę część uważam za bardzo istotną, poszerza ona informacje wykorzystania tego typu detektorów w praktyce klinicznej. Nie mam uwag merytorycznych do tej części pracy.

W kolejnej części rozdziału, Doktorantka dokonuje jakościowej oceny rozkładu dawek zdeponowanych przez detektory (filmy, żele) podczas napromieniania układu fantomowego wybranymi konfiguracjami planu leczenia. Ocena ta jest bardzo skrupulatna i dotyczy każdego planu z osobna. W mojej opinii opis ten powinien być bardziej generalny i większość rysunków zamieszczonych w tej części pracy powinna znaleźć się w dodatkach. Niestety, na uwagę zwraca fakt niefortunnego wyboru konfiguracji filmów gafchromowych prowadzący do tego, że niemożliwa jest analiza rozkładów dawek wysokich (terapeutycznych) deponowanych w okolicy izocentrum. Biorąc pod uwagę powyższe, Doktorantka skoncentrowała się w przypadku filmów na analizie dawek niższych niż 16 Gy. Powyższe ograniczenie nie dotyczyło analizy rozkładów dawek uzyskanych w żelach dozymetrycznych.

Oprócz analizy rozkładów dawek uzyskanych dwoma metodami pomiarowymi Doktorantka zweryfikowała zaplanowane rozkłady dawek przy użyciu niezależnego oprogramowania wykorzystywanego rutynowo podczas walidacji planów leczenia LGK oraz porównała przy użyciu metody gamma, zaplanowane rozkłady dawek z dawkami z filmów gafchromowych. O ile weryfikacja dawek zaplanowanych niezależnym narzędziem obliczeniowym nie budzi wątpliwości, chciałbym, aby Autorka uściśliła informacje dotyczące analizy gamma.

Pytanie 7: Jak Doktorantka poradziła sobie z charakterystycznym nacięciem filmów gafchromowych znacząco ograniczającym odczyt dawki z filmów w okolicy izocentrum? Proszę określić jaki obszar został poddany analizie gamma - czy jest on tożsamy z wielkością filmu gafchromowego czy też inny? Proszę określić czy stosowano jakiś punkt odcięcia (TH) dawek niskich podczas analizy gamma.

W ostatniej części analizowanego rozdziału, Doktorantka oceniała współzależność przestrzenną 80% izodozy terapeutycznej i objętości nerwu trójdzielnego. Dla scenariuszy, w których nie stosuje się blokowania sektorów, izodoza terapeutyczna przybiera postać kuli. W przypadku blokowania – elipsy. Dlatego też istotnym jest określenie objętości wyznaczonej przez tę izodozę. Badanie takie poczyniono zarówno dla dawek zaplanowanych jak i zmierzonych odpowiednio w przestrzeni dwuwymiarowej (plan vs. filmy gafchromowe) i trójwymiarowej (plan vs. żele dozymetryczne). Należy zauważyć, że pole objęte izodozą 80% na filmach gafchromowych jak i objętość wyznaczona przez izodozę 80% na żelach wyznaczone zostały w sposób pośredni, stosując poprawnie dobraną metodologię. Pozwoliło to Autorce uniknąć problemu związanego z oceną „wprost”, która jest niemożliwa ze względu na choćby nacięcie filmów gafchromowych. Zastanawia mnie natomiast metodologia, w wyniku której wyznaczono zależność stosunku objętości izodozy 80% do objętości nerwu wzrokowego. Poniższy wywód stanowi kolejne pytanie - nr 8, na które proszę Doktorantkę o odpowiedź. Jeśli dobrze zrozumiałem, wszystkie obliczenia jak i pomiary wykonano w opracowanym przez Doktorantkę układzie fantomowym. Obliczenia wykonano w oparciu o schematy planistyczne przedstawione w tabeli 2. Niewątpliwie rozkłady dawek uzyskane w fantomie różnią się od klinicznych rozkładów dawek uzyskanych dla pacjentów. Wynika to z innej geometrii obiektu poddanego napromienianiu (pacjent vs. fantom). Na obrazach diagnostycznych fantomu nie wyznaczono nerwu trójdzielnego. Jest on wyznaczony, co jest oczywiste na obrazach przedstawiających anatomię pacjentów. Proszę więc wytłumaczyć i przekonać mnie do metodologii porównującej objętość/obszar izodozy z planu

fantomowego (inny rozkład dawek niż dla planu klinicznego – dla pacjenta) z objętością/powierzchnią nerwu trójdzielnego z planu klinicznego.

Dyskusja i wnioski

W kolejnych rozdziałach Autorka zwięźle podsumowuje swoje badania. Nie mam krytycznych uwag do tej części.

Uwagi edytorskie

Warsztat językowy Autorki uważam za poprawny. Nieliczne błędy typograficzne, stylistyczne i zaburzające ciągłość logiczną budowanych przez Autorkę sentencji nie wpływają znacząco na odbiór pracy. Niemniej jednak, z obowiązku recenzenta, przytaczam kilka wybranych określeń, które uważam za niefortunne.

Str. 16 – określenia „skupić zadaną dawkę” oraz „zewnętrzną krawędzią” uważam za niepoprawne stylistycznie (pierwsze) i logicznie (druga).

Str. 31-32: ryciny powinny być opisane po polsku.

Str. 52: określenie „efekty charakterystyczne” bez uprzedniej definicji jest nieco tajemnicze, podobnie jak określenie „dobór najbardziej korzystnych układów” – czyli jakich?

Str. 54: „W celu przeprowadzenia badań naukowych niniejszej pracy” – praca doktorska z założenia jest pracą naukową.

Str. 75: „Odczyt filmów dokonano po 24h od napromieniania” – dwukrotne powtórzenie.

Str. 89: „Wykres 44 przedstawia” – mowa tu o wykresie 43 na którym niestety nie widzę wyników dla detektora referencyjnego.

Str. 92: „Odwrótność liniowa koloru względem dawki” – w podpisie rysunku 45 brzmi bardzo tajemniczo i niestety jest mało informatywne.

Str. 143 i 146 - oś x na rysunkach 68 i 70 powinna być opisana jako „numer planu” a nie „numer detektora”.

Z wyrazami szacunku



Tomasz Piotrowski