

Dr hab. n. med. Małgorzata Klimek

Kraków 15.10.21

Narodowy Instytut Onkologii

Państwowy Instytut Badawczy

Oddział w Krakowie

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr Bartosza Kiełtyki pod tytułem „Weryfikacja zaplanowanej dawki promieniowania jonizującego na granicy ośrodków tkanka-endoproteza stawu biodrowego podczas radioterapii”

Wprowadzenie

Rozprawa doktorska mgr Bartosza Kiełtyki powstała pod kierunkiem Prof. Jana Stanka z Uniwersytetu Jagiellońskiego i Dr n. fiz. Kamila Kisielewicz z Narodowego Instytutu Onkologii podejmuje istotny temat weryfikacji dawki na granicy tkanki kostnej i endoprotezy stawu biodrowego. Według danych literaturowych co najmniej 5% pacjentów wymagających leczenia napromienianiem ma implanty metalowe z czego połowa dotyczy protez stawów biodrowych zbudowanych z materiałów o wysokiej liczbie atomowej, co w sposób oczywisty komplikuje wszystkie etapy związane z przygotowaniem planu leczenia. Obecność materiałów o wysokiej liczbie Z skutkuje pojawieniem się artefaktów w obrazach TK i co najważniejsze, zakłóceniem prawidłowego zdefiniowania HU dla tych obszarów. Artefakty spowodowane obecnością materiałów o wysokiej gęstości powodują np. trudności w określeniu objętości tarczowej lub organów ryzyka, zmniejszają istotnie dokładność obliczanych dawek promieniowania.

Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „Weryfikacja zaplanowanej dawki promieniowania jonizującego na granicy ośrodków tkanka-endoproteza stawu biodrowego podczas radioterapii”. Praca pod względem struktury ma typowe dla opracowań oryginalnych elementy składowe. Na tekst rozprawy składa Cel pracy, Wprowadzenie, Oddziaływanie promieniowania jonizującego z materią, Wielkości stosowane w dozymetrii promieniowania jonizującego, Oddziaływanie promieniowania jonizującego na organizmy żywe na poziomie komórkowym, Procedury radioterapii, Dozymetria promieniowania jonizującego, Materiały i metody, Analiza wyników, Dyskusja, Wnioski, Słownik pojęć i skrótów i Bibliografia, która zawiera 181 pozycji piśmiennictwa oraz 4 linki do stron internetowych.

Mu

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

1. Cel pracy

Cel pracy jakim była weryfikacja zaplanowanej dawki promieniowania jonizującego na granicy ośrodków tkanka - endoproteza stawu biodrowego podczas radioterapii został czytelnie sformułowany i pokazuje w jakim kierunku Autor będzie podążał. Autor poprzedził go krótkim, ale wyczerpującym przedstawieniem problemów związanych z przygotowaniem planu leczenia napromienianiem dla pacjenta z protezą stawu biodrowego.

2: Wprowadzenie

Wprowadzenie Autor rozpoczął od epidemiologii schorzeń onkologicznych, wymienił główne metody leczenia i przechodząc do radioterapii zwrócił uwagę na dwa główne aspekty wynikające w obecności endoprotezy w polu napromieniania: - konieczność dostarczenia odpowiedniej (zaplanowanej) dawki promieniowania w objętości guza nowotworowego – ryzyko osłabienia osadzenia implantu i ryzyko zmian w sąsiadującej z protezą tkance kostnej

3: Oddziaływanie promieniowania jonizującego z materią

Autor omówił zjawiska towarzyszące promieniowaniu fotonowemu, istotne w akceleratorach medycznych: rozpraszanie comptonowskie – najistotniejsze w deponowaniu energii promieniowania jonizującego w ośrodku, zjawisko fotoelektryczne – jednym z jego efektów jest emisja promieniowania charakterystycznego zachodząca w tkance kostnej (zbudowanej z ciężkich pierwiastków), tworzenie par elektron-pozyton oraz rolę wtórnych elektronów, istotnych w końcowym procesie deponowania energii promieniowania w ciele pacjenta. Następnie Autor opisał efekty oddziaływania elektronu z materią ważne w radioterapii: jonizację oraz promieniowanie hamowania. W ostatniej części Autor wypunktował najważniejsze zjawiska towarzyszące oddziaływaniu neutronów z materią, a także zwrócił uwagę na liniowy przekaz energii (LET), który odpowiada za biologiczną skuteczność oddziaływania cząstek naładowanych z materią

4: Wielkości stosowane w dozymetrii promieniowania jonizującego

Autor omówił znaczenie i różnice między wielkościami fizycznymi istotnie związanymi z oddziaływaniem promieniowania jonizującego z materią, które można zmierzyć w sposób bezpośredni: dawki ekspozycyjnej, pochłoniętej, KERMY. Omówił także wielkości uwzględniające biologiczne skutki promieniowania wynikające między innymi z wrażliwości napromienianej tkanki: względną skuteczność biologiczną, dawkę równoważną uwzględniającą znaczenie efektów stochastycznych odnoszących się do „zakresu małych dawek” oraz dawkę skuteczną, sumującą działanie dawek równoważnych na poszczególne narządy.

5: Oddziaływanie promieniowania jonizującego na organizmy żywe na poziomie komórkowym

Po krótkim wstępie o niewielkich dawkach naturalnego promieniowania jonizującego oddziaływującego w sposób ciągły na każdy organizm żyjący na Ziemi Autor skupia uwagę czytelnika na skutkach oddziaływania dawek promieniowania jonizującego stosowanych w radioterapii na poziomie komórki i całego organizmu, dzieląc je między innymi ze względu na czas ujawnienia się ich - wczesne i późne, ze względu na stopień uszkodzenia komórki – letalne, subletalne i potencjalnie letalne. Ostatnie omówione kategorie oddziaływania promieniowania to skutki stochastyczne oraz deterministyczne

6: Procedury radioterapii

Udział fizyków medycznych w przygotowaniu planu leczenia napromienianiem Autor omówił w 1-szej części rozdziału: przygotowanie rozkładów dawki w napromienianej objętości nie byłoby obecnie możliwe bez specjalnych algorytmów. Optymalizacja wizualna lub matematyczna rozkładu dawki pozwala na dobranie pożądanego układu listków kolimatora MLC. Autor scharakteryzował pokrótce najczęściej stosowane techniki napromieniania: konformalną z planowaniem 3D i stosowane coraz częściej techniki dynamiczne (IMRT i VMAT) - te ostatnie pozwalają nie tylko na dopasowanie kształtu wiązki do kształtu objętości docelowej, ale również na modelowanie intensywności promieniowania w wiązce, co pozwala na zróżnicowanie dawek w guzie nowotworowym i zdrowych narządach. W drugiej części rozdziału autor omówił budowę i zasadę działania akceleratorów stosowanych w radioterapii. Trzecia część rozdziału 6-tego dotyczy algorytmów obliczeniowych. Autor wspomniał o algorytmach typu „a” opartych na zasadach tzw. wiązki ołówkowej, które z uwagi na uwzględnienie jedynie w niewielkim stopniu zmian gęstości ośrodka realnie mogą obliczyć zdeponowaną dawkę promieniowania tylko w jednorodnych ośrodkach. Więcej uwagi poświęcono algorytmom typu „b” obliczającym dawkę na granicy tkanek o dużych różnicach w gęstości (płuco/tkanka kostna, tkanka/implant) a szczególnie Anizotropowemu Algorytmowi Analitycznemu wykorzystanemu w omawianej pracy. Rozważania na temat algorytmów obliczeniowych Autor zakończył krótkim omówieniem algorytmów typu „c” wykorzystywanych co prawda w nielicznych jeszcze ośrodkach w Polsce, które dzięki narzędziom takim jak szybkie kody Monte Carlo są w stanie uwzględnić przy obliczaniu rozkładu dawki materiały o wysokiej liczbie Z. W części 4-tej poświęconej charakterystyce wiązki promieniowania wytwarzanej w przyspieszaczach terapeutycznych Autor omówił zagadnienia takie jak dawka powierzchniowa, obszar narastania dawki, dawkę maksymalną na danej głębokości, wyjściową dawkę powierzchniową oraz profil wiązki.

7: Dozymetria promieniowania jonizującego

Autor scharakteryzował i uzasadnił wybrane do pracy metody pomiaru dawki przy pomocy komory jonizującej i detektorów termoluminescencyjnych wykorzystujących fluorek litu z domieszką magnezu i tytanu.

8: Materiał i metody

Analizę dawki promieniowania na granicy tkanka kostna/endoproteza Autor przeprowadził na zbudowanym do tego celu fantomie o kształcie odpowiadającym rzeczywistemu pacjentowi z

wykorzystaniem sztucznej miednicy z tworzywa PCV o gęstości 500 HU określonej w badaniu tomograficznym z wbudowaną endoprotezą całkowitą typu Screw Socket S.C.-NH448T i umieszczonymi na granicy ośrodków detektorami TL, a także z uwzględnieniem tkankopodobnego polimetakrylanu metylu o parametrach zbliżonych do tkanek miękkich. Decyzję o wyborze tak skonstruowanego fantomu jako optymalnego poprzedziły badania z wykorzystaniem fragmentów kości miednicznych ludzkich wypożyczonych z Instytutu Archeologii oraz wieprzowych kości miednicznych. Trafność wyboru materiału do dalszych badań potwierdziło dodatkowo porównanie średniego współczynnika absorpcji w jednostkach HU w wybranym przez Autora materiale oraz u wiarygodnej liczbie grupy chorych leczonych w oddziale krakowskim Narodowego Instytutu Onkologii, u których w obszarze napromienianym był staw biodrowy. Dawki promieniowania odczytywane z detektorów zlokalizowanych na granicy ośrodków dotyczyły przygotowanych i zrealizowanych planów leczenia dla hipotetycznego gruczoka krokowego techniką VMAT, dla energii 6 oraz 18MV, na przyspieszaczach typu Unique i TrueBeam porównano z dawkami w tych obszarach zaplanowanymi przez system komputerowy. W dalszych częściach wspomnianego rozdziału Autor scharakteryzował zastosowany w pracy typ endoprotezy, parametry techniczne akceleratorów, na których przeprowadził badania, tomografu komputerowego wykorzystanego do wyznaczenia rozkładu współczynnika osłabienia promieniowania wykorzystanego na etapie planowania, procedurę odczytu dawki, system Eclipse wykorzystany do przygotowania planu leczenia napromienianiem oraz sposób wyznaczenia rozkładów dawki. Do obliczenia dawki Autor wykorzystał komputerowy system do planowania z algorytmem AAA analizującym, modelującym wszystkie oddziaływania składające się finalnie na wielkość dawki zaakumulowanej w napromienianym ośrodku.

Uwagi recenzenta do punktu 8

Bardzo pozytywnie oceniam projekt i wykonanie fantomu poprzedzone badaniami nad ludzkimi kośćmi miednicznymi wypożyczonymi z Instytutu Archeologii oraz wieprzowymi kośćmi miednicznymi. Jestem ciekawa jak Autor widziałby możliwość wykorzystania ludzkich zwłok z endoprotezą do analogicznych badań. Z logistycznego punktu widzenia wydaje się to dość skomplikowanym pomysłem, ale może czemu nie ?

9: Analiza wyników

Wyniki pomiarów dawek i dawek obliczonych przez komputerowy system planowania uzyskane w zaplanowanej serii napromienień wiązką fotonów o energiach 6 i 18MV Autor przedstawił w formie dwóch tabel i 6 rycin. Przeprowadzona przez Autora analiza wykazała, że dla obszaru granicy tkanka kostna - endoproteza w przypadku promieniowania o niższej energii średnia wartość dawki obliczonej przez TPS w poszczególnych gniazdach odpowiadających lokalizacji detektorów jest o 10.3% wyższa od średniej dawki uzyskanej na drodze pomiarów. W przypadku wyższej energii promieniowania różnica ta wynosi 14%. W dalszej części rozdziału poświęconego wynikom Autor dokonał analizy czynników wpływających na niepewność przeprowadzonych pomiarów. Do tych czynników zaliczył pomiar wydajności akceleratora komorą jonizującą oraz specyfikę i złożoność przeliczania sygnału zmierzonego detektorem termoluminescencyjnym na zaabsorbowaną dawkę promieniowania. Mając powyższe na uwadze i dążąc do minimalizacji niepewności obliczeń Autor uwzględnił tło własne detektorów, sporządził krzywe kalibracyjne, uwzględnił

niepewności związane ze stabilnością czynnika oraz procesu anihilacji, a także określił dla reprezentacyjnej grupy detektorów indywidualny współczynnik czułości. Autor określił procentowy udział każdego z omawianych czynników niepewności dających ostatecznie, w przybliżeniu 4.2% całkowitej niepewności dla dawki zmierzonej detektorem TL.

10: Dyskusja

Dyskusję Autor rozpoczyna od zwrócenia uwagi na trudności w przygotowaniu planu leczenia napromienianiem u pacjentów z protezami stawów biodrowych wynikające z tego, że są one zbudowane z materiałów o wysokiej liczbie atomowej. Zalicza do nich obecność artefaktów na przekrojach tomografii komputerowej utrudniających dokładne konturowanie obszarów tarczowych i narządów krytycznych i niedoskonałe algorytmy obliczeniowe w komputerowych systemach planowania leczenia, co w praktyce może wpływać na różnice między zaplanowaną a rzeczywiście dostarczoną dawką promieniowania. W ocenie Autora, może to niekorzystnie wpływać na wyniki leczenia. Przeprowadzone przez Autora badania i analizy wykazały, że w zależności od energii wiązki promieniowania przeszacowania dawek obliczonych przez TPS na granicy tkanka kostna -proteza wynoszą 10 i 14% odpowiednio. Cytowane przez Autora pozycje piśmiennictwa potwierdzają ryzyko zaistnienia znacznych różnic w dawkach promieniowania obliczonych i faktycznie dostarczonych na granicy ośrodków. Autor zwraca uwagę na możliwość wynikających stąd powikłań w postaci zmian w kości sąsiadującej z protezą, a także na ryzyko osłabienia mocowania protezy. W dalszej części dyskusji Autor na podstawie własnego materiału i cytowanego piśmiennictwa dokonuje oceny przydatności różnych algorytmów obliczeniowych, najlepiej oceniając obliczenia Monte Carlo.

11: Wnioski

Wykonane bezpośrednie pomiary dawek i obliczenia dawek przez TPS z algorytmem AAA przeprowadzone dla wiązek promieniowania o energii 6 i 18MV pozwoliły Autorowi na stwierdzenie znacznych rozbieżności: dla niskiej energii algorytm obliczeniowy w porównaniu z pomiarami zawyża dawkę na granicy tkanka kostna -proteza o 10%, dla wysokiej energii zaniża o 14%. W dalszej części wniosków Autor wskazuje na kilka potencjalnych przyczyn stwierdzonych różnic: niedoszacowanie udziału efektu fotoelektrycznego dla materiału protezy, wpływ artefaktów związanych z protezą na „rozmycie” obrazu tomograficznego będącego podstawą do obliczeń w TPS, wpływ zjawiska tworzenia par oraz neutronów powstających w protezie, udział elektronów wstecznie rozproszonych, pochodzących z materiałów budujących protezę i wpływ energii wiązki promieniowania na zdolność przejścia na drugą stronę protezy.

12. Uwagi redakcyjne

Autor rozprawy nie ustrzegł się przed szeregiem uchybień redakcyjnych, których tutaj nie przytaczam, ponieważ nie wpłynęły one na ostateczną ocenę pracy. Jestem pewna, że jeśli Autor rozważy przygotowanie tekstu do publikacji to dołoży wszelkich starań aby te uchybienia wyeliminować.

13. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska Pana mgr Bartosza Kiełtyki pod tytułem „Weryfikacja zaplanowanej dawki promieniowania jonizującego na granicy ośrodków tkanka - endoproteza stawu biodrowego podczas radioterapii,, jest bardzo interesującym opracowaniem dotyczącym wiarygodności obliczanych dawek na granicy proteza i tkanki w której proteza jest osadzona w radioterapii wiązką fotonową. Autor świadomie wybrał temat swoich badań wiedząc, że wzrastająca liczba pacjentów z metalowymi implantami (np. endoprotezy stawów biodrowych, implanty stabilizujące kręgosłup itd.), metalowymi wypełnieniami lub wszczepionymi urządzeniami medycznymi w obszarach napromienianych lub blisko nich powoduje, że niepewność wyznaczenia dawki w komputerowym systemie planowania dotyczy istotnego odsetka chorych na nowotwory o różnej lokalizacji. Do realizacji zaplanowanego celu Autor zbudował fantom o kształcie odpowiadającym rzeczywistemu pacjentowi z wykorzystaniem sztucznej miednicy z wbudowaną endoprotezą całkowitą stawu biodrowego, a następnie przy pomocy detektorów TL przeprowadził szereg pomiarów dawek na granicy ośrodków. Zmierzone w ten sposób dawki porównał z dawkami obliczonymi przez komputerowy system planowania wykorzystujący algorytm AAA. Przeprowadzone badania wykazały, że dawki promieniowania obliczone w stosunku do zmierzonych różnią się od 10 do 14% w zależności od energii wiązki promieniowania. Dla mnie jako radioterapeuty świadomość, że dawka promieniowania, obliczona przez powszechnie stosowany algorytm u pacjentów z protezą odbiega w rejonie protezy od dawki rzeczywistej ma bardzo duże znaczenie. Uzyskane przez Autora wyniki są porównywalne z danymi literaturowymi. Rozprawę doktorską oceniam bardzo pozytywnie i uważam, że wnosi ona istotny wkład w rozwój fizyki medycznej będącej fundamentem współczesnej radioterapii. Autor w pełni zrealizował postawiony w rozprawie cel. Recenzowana praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk fizycznych, spełnia kryteria stawiane kandydatom w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2016 roku poz. 882). Wnioskuje o dopuszczenie Pana magistra Bartosza Kiełtykę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

15.10.21

M. Klimek

Dr hab.n.med. Małgorzata Klimek
LEKARZ
Specjalista radioterapeuta-onkolog
ginekolog - położnik
4197082 980610630