

prof. dr hab. Janusz Braziewicz
Instytut Fizyki
Uniwersytet Jana Kochanowskiego
ul. Uniwersytecka 7, 25-406 Kielce

***Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr. Adama Cichońskiego***

”Numeryczne wyznaczanie rozkładów dawki wokół aplikatorów ze źródłami promieniowania w brachyterapii HDR oraz w radionuklidowej radioterapii wewnętrznej i ich weryfikacja dozymetryczna”

Rozprawa doktorska nt. **”Numeryczne wyznaczanie rozkładów dawki wokół aplikatorów ze źródłami promieniowania w brachyterapii HDR oraz w radionuklidowej radioterapii wewnętrznej i ich weryfikacja dozymetryczna”** autorstwa mgr. Adama Cichońskiego została wykonana w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Warszawie pod kierunkiem Anny Wysockiej-Rabin, profesor Narodowego Centrum Badań Jądrowych w Świerku, oraz profesora Jarosława Ćwikły z Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Treść rozprawy została przedstawiona na 130 stronach w 5 rozdziałach zakończonych bibliografią i pięcioma dedykowanymi dodatkami.

Choroby nowotworowe są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród ludzi na całym świecie. W ostatnich latach w Polsce corocznie diagnozowanych jest ponad 170 tys. pacjentów, wśród których jest duża grupa, dla których innowacyjne techniki leczenia z wykorzystaniem zamkniętych lub otwartych źródeł promieniowania jonizującego są jedyną szansą na wyleczenie lub znaczną poprawę stanu zdrowia.

Cechą charakterystyczną stosowanych technik terapeutycznych jest specyficzny rozkład dawki pochłoniętej, który winien być oszacowany na etapie planowania leczenia. Szacowanie tego rozkładu przeprowadza się przy pomocy specjalistycznych narzędzi i monitoruje wykonanie w trakcie realizacji napromieniania. Pozwala to na indywidualną optymalizację leczenia, która jest nakazana poprzez polskie i europejskie prawo.

Procedury terapeutyczne stosowane powszechnie w brachyterapii i medycynie nuklearnej znajdują się w katalogu świadczeń gwarantowanych zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. poz. 1520, z późn. zm.) i późniejszymi nowelizacjami. Jednak bez względu na rodzaje stosowanych procedur terapeutycznych, ich wykorzystanie wymaga wyrafinowanych metod i narzędzi w celu zapewnienia jakości w zakresie dozymetrii w trakcie planowania i realizacji leczenia.

Treść rozprawy

W odpowiedzi na zapotrzebowanie środowiska medycznego i zgodnie ze standardami stosowanymi w renomowanych ośrodkach naukowych, Autor dysertacji zaproponował

nowatorską metodę weryfikacji systemów planowania leczenia w brachyterapii HDR oraz opracowanie metody przeprowadzania oceny dawki gromadzonej w obszarach zainteresowania w leczeniu nowotworów technikami medycyny nuklearnej. Realizacja celu została przeprowadzona w oparciu o zaawansowane symulacje Monte Carlo (MC) zjawisk i procedur w całym systemie terapeutycznym.

Praca została podzielona przez autora według konwencjonalnego schematu na 5 niezależnych rozdziałów, a kończy ją imponujący spis bibliografii ze 150 pozycjami. Całość pracy została wzbogacona wieloma rycinami oraz tabelami z wynikami badań.

W pierwszym rozdziale dysertacji znajdujemy krótkie, ale bardzo konkretne wprowadzenie do zagadnień terapii, w istotnych dla pracy obszarach medycyny, z wykorzystaniem promieniowania jonizującego. Autor sygnalizuje tu istotne cechy charakterystyczne dla tych technik oraz konieczność prowadzenia niezwykle wyrafinowanych technik kontroli stosowanych urządzeń w celu szacowania dawki promieniowania pochłoniętej w różnych obszarach ciała pacjenta w trakcie prowadzonych terapii. Tutaj, zarówno w *Streszczeniu* pracy jak i w rozdziale *Wprowadzenie* Autor precyzyjnie definiuje cel swoich badań i ich znaczenie, tj.

- a) „... wykorzystanie detektora ArcCHECK do weryfikacji dozymetrycznej planowania leczenia na poziomie oprogramowania”

oraz

- b) „... w dziedzinie terapii radionuklidowej, obok wykonania narządowej dozymetrii wewnętrznej, jest oryginalne wykorzystanie narzędzia do analizy ilościowej obrazów SPECT-CT w celu przeprowadzenia modelowania dozymetrycznego w patologicznych zmianach ogniskowych.”

Lektura pierwszego rozdziału *Wprowadzenie* pokazuje, że Autor jest świadomy tego, że wdrożenie każdej nowej techniki wymaga starannej analizy zagrożeń związanych z jej stosowaniem, co sygnalizuje w krótkim opisie rozwoju technik terapii onkologicznej na przestrzeni dekad jej historii. Prezentuje krótki, ale wystarczający, przegląd metod radioterapii ze szczególnym uwzględnieniem brachyterapii oraz radionuklidowej radioterapii wewnętrznej (RLT) i wskazuje problemy i trudności z jakimi mierzą się te techniki terapeutyczne.

W rozdziale tym opisuje podstawy fizyczne stosowanych technik, tj. fizyczną naturę stosowanego promieniowania jonizującego (β i γ) i zjawiska oddziaływania tego promieniowania z ośrodkiem materialnym. Wprowadza tutaj również definicje podstawowych wielkości dozymetrycznych niezbędnych do kwantyfikacji procesów oddziaływania promieniowania z ośrodkiem materialnym jakim jest ciało pacjenta.

Lektura drugiego, najdłuższego rozdziału w dysertacji zatytułowanego „*Materiał i metody*”, pokazuje imponujący stan wiedzy Doktoranta zarówno na etapie planowania niezbędnych eksperymentów, jak i na etapie przygotowywania i prowadzenia komputerowych symulacji MC stosowanych rozwiązań. Doktorant zaproponował tu innowacyjną metodę weryfikacji systemów planowania leczenia w brachyterapii HDR z użyciem trójwymiarowej matrycy detektorów ArcCHECK.

W sposób dość szczegółowy przedstawił opis stosowanego w HDR systemu detekcyjnego ArcCHECK, niezbędnego do przeprowadzenia symulacji MC transferu strumienia elektronów i fotonów w ośrodku materialnym przy pomocy programu EGSnrc. Opisał konstrukcję oryginalnego fantomu BrachyPlug symulującego ciało pacjenta, skonstruowanego w celu precyzyjnego umiejscawiania źródeł promieniotwórczych wykorzystywanych w brachyterapii HDR. Przedstawił też budowę stosowanego źródła microSelectron-HDR ^{192}Ir oraz szczegółowo opisał „fizykę” tego izotopu.

Dla tak skonstruowanego fantomu przeprowadził klasyczne obrazowanie CT w celu stworzenia „klinicznego” planu leczenia definiującego rozkład dawki. Tak zbudowany i przygotowany fantom został napromieniany z wykorzystaniem źródła microSelectron ^{192}Ir mHDR-v2.

Przygotowania do przeprowadzenia symulacji MC zostały w sposób szczegółowy opisane w rozdziałach 2.1.6-2.1.8 recenzowanej pracy. Autor przedstawił przegląd możliwych metod obliczeniowych oraz powody wyboru wykorzystanego pakietu EGSnrc.

W kolejnej części tego rozdziału Autor zajmuje się opisem związanym z systemową terapią radionuklidową, którą postrzega jako „...*naturalny kontynuator tradycji brachyterapii, przenoszący implantację źródeł w leczony obszar na nowy, molekularny poziom*”. W ramach tej pracy podejmuje problematykę dozymetrii w szeroko stosowanej terapii radionuklidowej nowotworów neuroendokrynych z wykorzystaniem [^{177}Lu] Lu-DOTATOC. W pracy charakteryzują grupę badawczą pacjentów opisując poszczególne parametry osobnicze w badanych lokalizacjach. W całej pracy nie znajdują jednak informacji o wydanej zgodzie komisji bioetycznej na przeprowadzenie tych badań.

Pobieżnie, ale wystarczająco opisuje stosowany protokół terapeutyczny oraz protokół pomiarów diagnostycznych niezbędnych do oszacowania dawki zdeponowanej w ciele pacjenta. Wydaje się, że stosowany protokół akwizycji danych techniką SPECT jest standardowym stosowanym w większości klinik wykonujących tego rodzaju badania. Otrzymane w ramach prowadzonych badań diagnostyczne obrazy radiologiczne wnętrza ciała pacjentów poddane zostały analizie ilościowej w celu wyznaczenia wartości parametrów niezbędnych do wykonania obliczeń dozymetrycznych. W tym celu Autor wykorzystuje oprogramowanie GE Dosimetry Toolkit (DT), dostępne na stacji diagnostycznej Xeleris 4.0.

Otrzymane przez Autora wyniki badań zarówno w zakresie brachyterapii jak i terapii radionuklidowej przedstawione są w trzecim rozdziale tej pracy zatytułowanej *Wyniki*.

W pierwszej części tego rozdziału przedstawione są wyniki eksperymentalne i wysymulowane techniką MC w pakiecie EGSnrc otrzymane dla fantomu BrachyPlug. Zgodność tych danych jest satysfakcjonująca.

Jednak w tym punkcie mam istotną uwagę krytyczną. Celem tej pracy była „*weryfikacja dozymetryczna planowania leczenia*” stosowanego klinicznie w trakcie wykonywania procedur terapeutycznych w brachyterapii. Takie przedstawienie danych daje nam tylko zgodność pomiędzy pomiarem stosowanego detektora i symulacją pracy tego detektora, a nie jest to weryfikacja stosowanego, klinicznego systemu planowania leczenia.

W drugiej części tego rozdziału przedstawione są wyniki szacowania dawki deponowanej w organach pacjentów w trakcie radionuklidowej terapii medycyny nuklearnej. Znajdujemy tutaj tabelaryczne zestawienia (dla grupy 17 pacjentów) określonych wielkości dozymetrycznych deponowanych w wątrobie, nerkach i śledzionie. Moja uwaga krytyczna w tym zakresie dotyczy „wrzucenia do jednego wora” tych wszystkich danych i wyznaczenie wartości średniej dawki dla całej grupy pacjentów (tabele 3.5, 3.6, 3.7). Z uwagi na różne stadium kliniczne i stopień zróżnicowania guza wydaje się to być nieuzasadnione.

Autor podaje jednocześnie wyniki badań dozymetrycznych otrzymanych dla szpiku kostnego i mięśnia sercowego, jednak w całej pracy nie podaje procedury otrzymania tych danych.

Komentarz do otrzymanych wyników oraz odniesienia do prac innych autorów znajdujemy w kolejnym, czwartym rozdziale pracy. Dopiero w tym rozdziale Autor wyjaśnia konieczność przeprowadzenia normalizacji swoich wyników w detektorze ArcCHECK i wynikającej konieczności jego wzorcowania w celu możliwości otrzymania absolutnej wartości dawki. Jednocześnie w tym rozdziale Autor potwierdza mój wcześniejszy zarzut dotyczący braku weryfikacji klinicznego systemu planowania leczenia w brachyterapii. Jego wyjaśnienia przedstawione w tym rozdziale pokazują, że jest świadomy występujących w tym zakresie problemów i wskazuje możliwe drogi ich pokonania.

W dalszej części rozdziału przeprowadza dyskusję wyników otrzymanych w obszarze terapii radionuklidowej. Tutaj kusi się o porównanie wyników dozymetrii narządowej, wyznaczonych w recenzowanej pracy, z wynikami prezentowanymi w cytowanych publikacjach. Jednak to porównanie przeprowadza w oparciu o wielkości średnich dawek co jest podstawą mojej krytycznej oceny takiego kroku. Wydaje się, że porównanie wielkości średnich otrzymanych dla niewielkich populacji badanych nie jest miarodajne z uwagi na niejednorodność badanych grup pacjentów oraz z uwagi na niejednakową odpowiedź pacjentów na leczenie czy niejednakową odpowiedź poszczególnego pacjenta na leczenie w trakcie kolejnej jego fazy. Jednak zaprezentowany przegląd bibliograficzny przytoczony w tym rozdziale stanowi cenną bazę do dyskusji tyczącej oceny realizowanych procedur.

Komentarze i uwagi krytyczne

Ogólnie pracę oceniam wysoko tak za jakość jak i ilość przeprowadzonych pomiarów i symulacji komputerowych. Jednakże, korzystając zarówno z przywilejów jak i obowiązku recenzenta, chciałbym wskazać na kilka zagadnień (poza tymi przytoczonymi powyżej w mojej recenzji), co do których pojawiały się pytania w trakcie lektury tej pracy:

- a) Czy w trakcie pomiarów fantomu BrachyPlug niewykorzystywane otwory były wypełniane przez pręty z PMMA?
- b) Czy w trakcie szacowania dawki w procedurach terapii radioizotopowej konturowanie narządów było wykonywane przez specjalistę radiologa lub przynajmniej przez niego nadzorowane?
- c) Czy konturowanie narządów dla różnych punktów czasowych danej frakcji było wykonywane niezależnie czy był dokonywany transfer konturów do kolejnych punktów czasowych?

- d) Prosiłbym o komentarz do stwierdzenia ze str. 18 „*Niniejsza praca, w zakresie brachyterapii HDR, stanowi przyczynek do stworzenia metody weryfikacji systemów planowania leczenia. Metoda w niej zaproponowana może również znaleźć zastosowanie przy rozszerzaniu procedur kontroli i zapewnienia jakości w brachyterapii.*” – jakie dalsze badania i pomiary winny zostać przeprowadzone do pełnej prawdziwości przytoczonego akapitu?
- e) Na str. 34 znalazłem nieszczęśliwe określenie „*ufiksowano*”
- f) Str. 71 tabela 3.1 – nie jest jasne jakie dokładnie parametry są tutaj zawarte.
- g) W wielu miejscach pracy Autor jest niekonsekwentny w stosowaniu przyjętego w fizyce sposobu zapisu izotopów pierwiastka i stosuje popularny w naukach medycznych żargon typu lutet-177 zamiast ^{177}Lu .

Po lekturze pracy niejasny jest dla mnie powód łączenia w pracy tak odmiennych technik terapeutycznych jak techniki brachyterapii oraz terapii radionuklidowej. Jestem przekonany, że materiał z zakresu brachyterapii byłby w zupełności wystarczający.

Wnioski końcowe

Rozprawa została napisana poprawnym językiem, przyjęta forma prezentacji zagadnień jasna i zrozumiała. Lektura dysertacji jest bogato ilustrowana licznymi rycinami, a wyniki w postaci liczbowej są przedstawiane w tabelarycznych zestawieniach. Wyniki pracy Autora, stanowiące podstawę ocenianej rozprawy doktorskiej zostały częściowo opublikowane w 2 artykułach naukowych w renomowanych czasopismach.

Uważam, że pomimo wymienionych drobnych uwag i komentarzy, recenzowana rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i przekonuje o szerokiej wiedzy Autora, a także o Jego umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnosi istotny wkład do dalszego rozwoju technik radioterapii jakie są stosowane w odniesieniu do szerokiej liczby osób tak na świecie jak i w Polsce. Postawione cele naukowe zostały przez Autora osiągnięte, a przedstawione w końcowym rozdziale pracy plany na przyszłość dają gwarancję dalszego rozwoju naukowego.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana praca doktorska spełnia wszelkie wymagania stawiane dysertacjom na stopień doktora nauk fizycznych i dlatego wnioskuję o dopuszczenie pana magistra Adama Cichońskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kielce, 25 sierpnia 2023 r.

