

Kraków, 04.09.2023 r.

dr hab. Renata Kopec, prof. IFJ PAN  
Instytut Fizyki Jądrowej PAN  
ul. Radzikowskiego 152  
31-342 Kraków

Recenzja rozprawy doktorskiej pana mgr Adama Cichońskiego

p.t.

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

Jednym z trzech głównych sposobów leczenia nowotworów, obok chirurgicznego wycięcia guza i chemioterapii, jest napromienienie za pomocą promieniowania jonizującego tkanek nowotworowych, przy jak największym oszczędzaniu tkanek zdrowych i narządów krytycznych (z ang. *OARs*, *Organs at Risk*). Stosuje się w tym celu jedną z dwóch metod w radioterapii: teleradioterapię, czyli napromienianie wiązkami zewnętrznymi bądź brachyterapię, gdzie napromienianie odbywa się za pomocą źródła umieszczonego, zazwyczaj za pomocą aplikatorów w bezpośrednim sąsiedztwie guza. W mniejszym zakresie zastosowanie znalazła tzw. terapia radionuklidowa (radioizotopowa) wchodząca w zakres medycyny nuklearnej, gdzie do napromieniania wykorzystuje się radiofarmaceutyki dostarczone do organizmu pacjenta.

Zarówno brachyterapia, jak i terapia radioizotopowa są istotnymi metodami w leczeniu chorób nowotworowych. Ze względu na sposób ich zastosowania oraz brak możliwości pomiaru dokładnych wartości dawek wewnątrz ciała pacjenta modelowanie numeryczne jest narzędziem, które może być bardzo pomocne i skuteczne. Rozprawa doktorska pana mgr. Adama Cichońskiego dotyczy powyższych zagadnień. Praca powstała w Narodowym Centrum Badań Jądrowych w Otwocku. W pracy wykorzystano wyniki symulacji wykonane przez Autora, a także wyniki zebrane w dwóch Zakładach Brachyterapii w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie i Centrum Onkologii w Bydgoszczy (w zakresie brachyterapii) oraz w Centrum Diagnostyczno- Leczniczym GAMMED w Warszawie (w zakresie terapii radioizotopowej). Promotorem rozprawy jest pani dr hab. Anna Wysocka-Rabin, prof. NCBJ, drugim promotorem prof. dr hab. n. med. Jarosław B. Ćwikła.

Rozprawa doktorska ma klasyczny układ. Praca została podzielona na pięć rozdziałów zawierających: wprowadzenie, materiał i metody, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Na końcu pracy znalazło się dodatkowo pięć uzupełnień z parametrami technicznymi i numerycznymi oraz bibliografia. We wprowadzeniu Autor opisuje zagadnienia podnoszone w pracy, w tym podstawy fizyczne w zakresie oddziaływania promieniowania jonizującego z materią, oraz cel pracy. W kolejnym rozdziale (Materiał i metody) Autor przedstawia zastosowaną metodykę

(pomiarową i obliczeniową) zarówno w zakresie brachyterapii HDR, jak i terapii radionuklidowej. Kolejne trzy rozdziały dotyczą wyników, dyskusji i wniosków. W każdym z tym rozdziałów znajdują się podrozdziały dotyczące wyników z zakresu brachyterapii HDR i terapii radionuklidowej.

Autor przedstawionej rozprawy podjął się zadania weryfikacji możliwości zastosowania detektora ArcCHECK do weryfikacji planu leczenia w brachyterapii HDR. W tym celu skonstruowano dedykowaną wkładkę BrachyPlug, która umożliwia - według przygotowanego uprzednio planu - na precyzyjne umiejscowienie źródeł promieniowania wykorzystywanych w brachyterapii HDR w detektorze ArcCHECK. W przygotowanym planie leczenia zdefiniowano dla 20 pozycji postojów źródła w pojedynczym kanale, następnie wykonano eksperyment pilotażowy w celu odczytania odpowiedzi diod detekcyjnych urządzenia na promieniowanie pochodzące od źródeł stosowanych w brachyterapii HDR (Ir-192). Dane doświadczalne porównano z informacjami pozyskanymi z systemu planowania oraz uzyskanymi wynikami symulacji Monte Carlo. Dla badanego układu wykonano serię trzydziestu powtórzeń symulacji Monte Carlo. Otrzymywanie wiarygodnych wyników w postaci absolutnej wartości dawki, wymagało przeprowadzenia wzorcowania detektora ArcCHECK źródłem Ir-192, wykorzystywanym w brachyterapii. Po "normalizacji", która umożliwiła zachowanie spójności pomiędzy uzyskanymi danymi pomiarowymi i symulacjami przeprowadzono analogiczny eksperyment w Zakładzie Brachyterapii w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Plan leczenia zrealizowano w serii 30 eksperymentów. Konieczność wzorcowania wynika z pierwotnego przeznaczenia detektora ArcCheck do technik teleradioterapeutycznych. Bez opracowania odpowiedniej metodyki weryfikacji dozymetrycznej brachyterapeutycznych planów leczenia próby porównania (w dedykowanym oprogramowaniu) planów z systemu planowania leczenia i rozkładów dawki zmierzonych w detektorze nie dawały zadowalających rezultatów. Konfiguracja systemów planowania leczenia z programem do weryfikacji planów leczenia (SNC Patient) może znacząco ułatwić i przyspieszyć ich weryfikację. Autor dokonał przeglądu rozwijanych w zakresie dozymetrii w brachyterapii metod opisanych w literaturze naukowej. Próby wykorzystania detektora ArcCHECK do brachyterapii w sposób zaprezentowany w niniejszej rozprawie, są nowym podejściem. Autor wykazał potencjalną możliwość zastosowania detektora ArcCHECK do weryfikacji planów leczenia oraz kontroli i zapewnienia jakości w zakresie brachyterapii HDR, co może po odpowiedniej korekcji danych, poprawić bezpieczeństwo pacjenta podczas napromieniania. Dla porównania planów leczenia otrzymanych w wyniku symulacji oraz pomiarów Autor odjął średnie wyniki obliczeń numerycznych od średnich wyników pomiarów w parach diod. Interesujące byłoby przedstawienie wyników analizy za pomocą indeksu gamma, standardowo stosowanego w radioterapii do porównania planów leczenia, definiującego dopuszczalne odstępstwa zarówno od zaplanowanej dawki, jak i odległości.

W zakresie terapii radionuklidowej wykonano modelowanie dozymetryczne dla pacjentów ze zdiagnozowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, leczonymi znakowanym radioaktywnym lutetm-177, [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TOC. W terapii radionuklidowej wprowadzony do organizmu radiofarmaceutyk jest źródłem promieniowania jonizującego. Nie ma możliwości dokładnego zaplanowania i określenia rozkładu aktywności w tkankach/narządach



i czasu biologicznej eliminacji radiofarmaceutyku z organizmu. Są to parametry, które decydują o wielkości dawki zaabsorbowanej w tkance/narządzie. Natomiast różnice wielkości i funkcjonowania narządów u danego pacjenta w stosunku do modelowego odpowiednika mogą być znaczne. Konieczne jest więc opracowanie metody korekcji obliczeń wykonanych na danych modelowych. Różne tkanki i narządy posiadają różny czas połowicznego zaniku. Ponadto wpływ na dawkę ma również czas przebywania izotopu w danej objętości, która może się różnić od modelowej. W pracy oceny tej dokonano na podstawie analizy ilościowej diagnostycznych obrazów SPECT-CT (ang. *single photon emission computed tomography - computed tomography*) dla grupy 21 pacjentów, z czego analizy dozymetrycznej dokonano dla 17 pacjentów. Autor dokonał modelowania dozymetrycznego w oparciu o dane otrzymane z analizy obrazów diagnostycznych, używając danych wyeksportowanych z aplikacji GE Dosimetry Toolkit oraz komercyjnego oprogramowania OLINDA/EXM (v. 2.1). Analizie poddano wyniki zawierające wykaz narządów i przypisane im równoważniki dawki w [mSv/MBq]. Proponowany schemat postępowania pozwala na pomiar aktywności i koncentracji izotopu w czasie, co umożliwi określenie zmian aktywności i efektywnego okresu półtrwania radionuklidu [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TOC w organizmie. Zgodnie z przewidywaniami w zmienionych chorobowo komórkach zaobserwowano najdłuższe efektywne okresy półtrwania radiofarmaceutyku. Opracowanie skutecznego i szybkiego schematu postępowania dozymetrycznego jest kluczem zarówno do lepszej ochrony tkanek zdrowych, jak i porównania efektów w celowanej terapii radionuklidowej. Podejście takie wpisuje się również w najnowszy nurt związany z teranostycznym podejściem do pacjenta.

Praca jest napisana bardzo starannie pod względem edytorskim. Układ pracy jest poprawny i pozwala w sposób jasny i klarowny ocenić zakres pracy wykonanej przez Autora. Poniżej przedstawiam nieliczne uwagi:

- w rozdziale 1.2.2 Autor stosuje określenie liniowego współczynnika przenoszenia energii, LET (ang. *Linear Energy Transfer*) określając oddziaływanie fotonów. Należy zaznaczyć, iż LET z definicji opisuje energię przekazaną ośrodkowi przez cząstki posiadające ładunek elektryczny na jednostkę drogi, w pewnym wąskim pasie wzdłuż tej drogi. Fotony natomiast nie posiadają ładunku elektrycznego. Potocznie używa się jednostki LET w stosunku do promieniowania fotonowego celem opisu oddziaływań cząstek naładowanych wytworzonych przez to oddziaływanie;
- brachyterapia i terapia radionuklidowa są istotnymi metodami wykorzystującymi promieniowanie jonizujące do leczenia nowotworów. Należy jednak podkreślić, iż terapie radioizotopowe (radionuklidowe) zaliczają się do odrębnej od radioterapii dziedziny tj. medycyny nuklearnej. Do metod stosowanych w radioterapii zalicza się teleradioterapię (leczenie wiązkami zewnętrznymi) oraz brachyterapię (umieszczenie źródła promieniowania w pobliżu obszaru tarczowego). Natomiast wszelkie metody radioizotopowe diagnostyczne bądź terapeutyczne wymagające wprowadzenia do organizmu radiofarmaceutyku zalicza się do medycyny nuklearnej. Również w polskiej nomenklaturze nie spotkałam się z określeniem "radionuklidowa radioterapia wewnętrzna". Jest to bezpośrednie tłumaczenie z angielskiego - jednak również występujące niezwykle rzadko. Przyjętą terminologią jest: terapia radionuklidowa lub

terapia radioizotopowa. W rozdziale 1.3 (strona 16) Autor wprost zalicza techniki terapeutyczne z zakresu medycyny nuklearnej do metod radioterapii. Poczynając od tytułu określenie "radionuklidowa radioterapia (wewnętrzna)" jest powielane wielokrotnie i przeplatane z poprawną terminologią np. "terapia radionuklidowa" (np. w spisie treści w rozdziałach 4.2 i 5.2 jest stosowana poprawna terminologia). Należy także zaznaczyć, że terapia radioizotopowa jest z definicji wewnętrzną.

- na stronie 31 (rozdział 2.1.4.2) i 34 wielkość  $Sk$  jest określona jako siła kermy w powietrzu - powinno być "moc kermy w powietrzu", ponadto należało podkreślić, iż jest to wielkość charakteryzująca źródło. Opis dotyczący tej samej wielkości został poprawnie przetłumaczony na stronie 26 (rozdział 2.1.3), gdzie tłumaczenie "moc kermy w powietrzu (ang. *air kerma strength*)" dotyczy tego samego parametru.

Rozprawa doktorska pana Adama Cichońskiego dotyczy zagadnień istotnych podczas pracy klinicznej w brachyterapii i terapii radionuklidowej. Jednym z celów pracy było wykazanie możliwości zastosowania detektora ArcCHECK, standardowo stosowanego w dozymetrii planów leczenia w teleradioterapii metodami łukowymi, do dozymetrycznej weryfikacji planowania leczenia w brachyterapii. W zakresie terapii radionuklidowej cele pracy dotyczyły narządowej dozymetrii wewnętrznej oraz oryginalne wykorzystanie narzędzia do analizy ilościowej obrazów SPECT-CT w celu przeprowadzenia modelowania dozymetrycznego w patologicznych zmianach ogniskowych. Informacja o dawce pochłoniętej przez ogniska chorobowe może być klinicznie istotna dla oceny efektów leczenia i jego toksyczności Autor w pełni zrealizował cele postawione w pracy. Uzyskane wyniki mają potencjał, aby służyć dalszemu polepszeniu jakości leczenia promieniowaniem jonizującym. Opracowane techniki mogą mieć bezpośredni wpływ na realizację napromieniania i skuteczność podjętych terapii. Pozytywnie oceniam wartość przedstawionej rozprawy doktorskiej, a przedstawione komentarze i uchybienia językowe nie wpływają na uzyskane wyniki. Ponadto praca wyróżnia się pod względem zakresu podjętej tematyki a przedstawione zagadnienia dotyczące modelowania dozymetrycznego są szczególnie wymagające z uwagi na stopień skomplikowania w przedstawionych technikach terapeutycznych. Uważam, że recenzowana rozprawa spełnia wszelkie wymagania stawiane dysertacjom na stopień doktora i wnioskuję do Rady Naukowej Narodowego Centrum Badań Jądrowych o dopuszczenie pana Adama Cichońskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. Renata Kopeć, prof. IFJ PAN