

Dr hab. Zygmunt Szefliński
Doktor habilitowany nauk fizycznych
Uniwersytet Warszawski
Środowiskowe Laboratorium Ciężkich Jonów
ul. Pasteura 5A, 02-093 Warszawa
e-mail: szef@fuw.edu.pl

Warszawa, 30.sierpnia 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Adama Cichońskiego

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

1. **Wartość naukowa rozprawy**

a. Oryginalność badań

Rozprawa doktorska mgr Adama Cichońskiego pt. „Numeryczne wyznaczanie rozkładów dawki wokół aplikatorów ze źródłami promieniowania w brachyterapii HDR oraz w radionuklidowej radioterapii wewnętrznej i ich weryfikacja dozymetryczna” została wykonana w ramach studiów doktoranckich prowadzonych w narodowym Centrum Badań Jądrowych (NCBJ) pod kierunkiem dr hab. Anny Wysockiej-Rabin, prof. NCBJ i prof. dr hab. n. med. Jarosława B. Ćwikły z Katedry Kardiologii i Chorób wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego.

Podjęta przez doktoranta problematyka badawcza sprowadzająca się do opracowania metody weryfikacji planu leczenia w brachyterapii o wysokiej mocy dawki (HDR) jest nowatorskim podejściem fizyce medycznej będącej działem fizyki należącym do dyscypliny nauk fizycznych, a wykorzystującym pojęcia i metody badawcze fizyki w zastosowaniach medycznych. Dotychczas taka powszechnie akceptowana w brachyterapii HDR metoda weryfikacji dawki nie powstała, zaś w terapii radionuklidowej, gdzie trudno kontrolować kanały metabolizmu radiofarmaceutyku, kontrola dawek jest wyjątkowo trudna. Podejście doktoranta do rozwiązania problemu naukowego sprowadza się do weryfikacji eksperymentalnej rozkładu dawki i skonfrontowania wyników doświadczalnych z wynikami symulacji Monte Carlo, co stanowi istotny wkład do stworzenia metody weryfikacji systemów planowania leczenia i usprawnianiu procedur kontroli jakości w brachyterapii.

Autor zróznicował metody badawcze dla przypadku brachyterapii HDR i terapii radionuklidowej. W przypadku brachyterapii HDR autor zaproponował pomiary dozymetryczne przy pomocy detektora ArcCHECK przeznaczonego do dozymetrii wiązek akceleratora medycznego. Autor we współpracy z Wydziałem Fizyki PW skonstruował specjalną wkładkę do detektora ArcCHECK zwaną Brachy Plug w której mógł umieszczać aplikatory ze źródłami stosowanymi w brachyterapii HDR wybierając źródła Elekta microSelectron-HDR ^{192}Ir . Pan Adam Cichoński przeprowadził napromienianie fantomu, umieszczonego wewnątrz detektora, według założonego planu leczenia, a wyniki pomiarów wykonanych detektorem ArcCHECK porównał z wynikami symulacji Monte Carlo układu składającego się z fantomu Brachy Plug i detektora ArcCHECK. Zastosowanie detektora

ArcCHECK do weryfikacji planu leczenia w brachyterapii o wysokiej mocy dawki (HDR) jest oryginalnym podejściem autora rozprawy nie było wcześniej stosowane w innych ośrodkach naukowych.

W przypadku terapii radionuklidowej mamy do czynienia z nierównomiernym gromadzeniem radiofarmaceutyku w ciele pacjenta i brakiem kontroli nad dystrybucją źródła promieniowania w tkankach i organach pacjenta, a wykonanie obliczeń dozymetrycznych dla takiego przypadku pozwala z jednej strony ocenić skuteczność terapii i efekt kliniczny, a z drugiej strony ocenić zagrożenie dla zdrowia pacjenta. W odróżnieniu od brachyterapii HDR rozkład aktywności i dawki nie może być znany przed podaniem radiofarmaceutyku co oznacza, że można jedynie wykonać modelowanie dozymetryczne terapii radionuklidowej, a sprawdzenie rozkładu aktywności i dawek w tkankach i organach pacjenta zweryfikować stosując analizę ilościową obrazów SPECT bądź PET w zależności od tego czy podany radiofarmaceutyk jest β^- czy β^+ promieniotwórczy.

Autor niniejszej rozprawy wybrał właśnie taką metodykę postępowania dla weryfikacji terapii radionuklidowej. Doktorant wykonuje obliczenia dla ognisk koncentracji radiofarmaceutyku znakowanego radioaktywnym ^{177}Lu Lu-DOTA-TOC stosowanego w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem nowotworów neuroendokrynnych, co stanowi nowość w praktyce klinicznej. Określenie rozkładu aktywności w organizmie pacjenta uwzględniające biologiczną eliminację radiofarmaceutyku z ustroju autor wyznaczył dokonując analizy ilościowej obrazów SPECT-CT. Dzięki kalibracji układu pomiarowego z użyciem fantomu NEMA PET autor uzyskał współczynnik kalibracji układu dla obrazowania 3D, co przy identycznych protokołach akwizycji w pomiarach fantomowych i klinicznych umożliwiło wyznaczenie bezwzględnych aktywności z poszczególnych obszarów zainteresowania (VOI) przy akwizycji SPECT badania klinicznego pacjentów. Pomiar rozkładu 3D bezwzględnych aktywności radionuklidu o znanym schemacie rozpadu promieniotwórczego pozwala z kolei przeprowadzić obliczenia dozymetryczne i wyznaczyć rozkład dawki 3D co było celem pracy doktoranta.

b. Wartość naukowa rozdziałów

Współczesne metody leczenia onkologicznego to poza chirurgią onkologiczną i teleradioterapią, brachyterapia, jak i jej molekularna odmiana w postaci radionuklidowej radioterapii wewnętrznej. Autor recenzowanej rozprawy postanowił opracować metodę weryfikacji dozymetrycznej dla stosowanych w praktyce kliniczne metod, klasycznej brachyterapii i radioterapii radionuklidowej. Opracował metody numerycznego wyznaczenia rozkładów dawek wokół aplikatorów ze źródłami promieniowania w brachyterapii HDR oraz w radionuklidowej radioterapii wewnętrznej. Co więcej pokazał, że wyniki numeryczne można zweryfikować w pomiarach dozymetrycznych.

Zastosował detektor ArcCHECK do weryfikacji planu leczenia w brachyterapii o wysokiej mocy dawki (HDR). Z kolei modelowanie dozymetryczne terapii radionuklidowej zweryfikował pomiarami rozkładu 3D bezwzględnych aktywności przy pomocy Gamma Kamery z analizą ilościową obrazów SPECT-CT. Modelowanie dozymetryczne terapii radionuklidowej wykonał w oparciu o dane otrzymane z analizy ilościowej obrazów diagnostycznych, używając komercyjnego oprogramowania OLINDA/EXM w wersji 2.1

Uzyskał rozkłady 3D aktywności radiofarmaceutyku znakowanego radioaktywnym ^{177}Lu , Lu-DOTA-TOC stosowanego w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem nowotworów

neuroendokrynych, aby *post factum* ocenić dawki zarówno dla ognisk choroby leczonych narządów jak i narządów krytycznych.

Poza opracowaniem metod wyznaczania rozkładów dawek, autor rozprawy podjął problematykę dozymetrii w terapii radionuklidowej nowotworów neuroendokrynych (NET), z użyciem Lu-DOTA-TOC na grupie liczącej 21 pacjentów z czego u 14 pacjentów stwierdzono ognisko chorobowe umiejscowione w trzustce, natomiast u 7 osób rozpoznano ogniska choroby w jelicie cienkim. Badania pacjentów autor ze współpracownikami przeprowadził w Centrum Diagnostyczno-Leczniczym GAMMED w Warszawie. Stosując wspomniane wyżej modelowanie dozymetryczne terapii radionuklidowej pacjentów oparte o dane otrzymane z analizy ilościowej obrazów diagnostycznych wyznaczył skumulowane dawki pochłonięte otrzymane przez wybrane narządy pacjentów oraz dawki pochłonięte w 44 wybranych ogniskach patologicznej koncentracji radiofarmaceutyku. Pokazał też dawki pochłonięte przez serce oraz szpik kostny w kolejnych sesjach terapii radionuklidowej.

Opracowane metody wyznaczania rozkładów dawki dla brachyterapii HDR i radionuklidowej radioterapii wewnętrznej oraz weryfikacja eksperymentalna tych metod z zastosowaniem do oceny skumulowanych dawek pacjentów leczonych w Centrum Diagnostyczno-Leczniczym GAMMED stanowi istotne osiągnięcie naukowe doktoranta.

2. Wartość merytoryczna rozprawy

Treść rozprawy mgr Adama Cichońskiego jest zgodna z tytułem pracy – „Numeryczne wyznaczanie rozkładów dawki wokół aplikatorów ze źródłami promieniowania w brachyterapii HDR oraz w radionuklidowej radioterapii wewnętrznej i ich weryfikacja dozymetryczna”. Autor w pierwszym rozdziale jasno sformułował cel pracy i hipotezy badawcze, a w rozdziale drugim przedstawił metody badawcze wiodące do realizacji celu. Pokazał jak z użyciem trójwymiarowej matrycy detektorów ArcCHECK i zaprojektowanego fantomu, umieszczonego wewnątrz detektora ArcCHECK, można zrealizować ustalony plan leczenia, a zebrane dane porównać z wynikami symulacji Monte Carlo. Pokazał też, że opracowanie metody oceny dawki gromadzonej w obszarach zainteresowania w leczeniu nowotworów neuroendokrynych analogiem somatostatyny znakowanym promieniotwórczym lutetem-177, ¹⁷⁷Lu Lu-DOTA-TOC ma istotne znaczenie dla praktyki klinicznej terapii radionuklidowej wewnętrznej. Obydwa cele badawcze przy użyciu metod zaproponowanych i opisanych w rozdziale drugim udało się doktorantowi w pełni zrealizować, co znalazło odzwierciedlenie w końcowych rozdziałach pracy.

3. Poprawność redakcyjna rozprawy

Recenzowana rozprawa została napisana przez autora niesłuchanie starannie. Została podzielona na pięć rozdziałów. Pierwszy rozdział definiuje podstawowe pojęcia fizyki dozymetrii i radioterapii używane w dalszych rozdziałach rozprawy. W rozdziale drugim autor szczegółowo omawia zagadnienia brachyterapii HDR i terapii radionuklidowej przedstawiając zarówno metody obliczeniowe jak szczegółowo opisując używane w weryfikacji eksperymentalnej detektory ArcCHECK oraz dwugłowicową Gamma Kamerę SPECT-CT. W tym podstawowym rozdziale pracy można znaleźć szczegóły metod obliczeniowych i pomiarowych stosowanych w realizacji celu badawczego stawianego przez doktoranta. Dwa kolejne

rozdziały zawierają wyniki przedstawione w czytelnych tabelach i na rysunkach oraz dyskusję otrzymanych wyników, oddzielnie dla brachyterapii HDR i terapii radionuklidowej wewnętrznej. Ostatni piąty rozdział przedstawia wnioski jakie można sformułować w oparciu o wyniki uzyskane w rozprawie. Praca zawiera też uzupełnienia oraz niesłychanie wyczerpującą bibliografię. Nie rozumiem dlaczego autor nie zamieszcza w bibliografii swoich prac dotyczących walidacji detektora ArcCHECK i symulacji pomiarów z użyciem takiego detektora, a opublikowanych w Acta Phys. Pol. w roku 2020 i w czasopiśmie Brachyterapii w roku 2022. Styl pracy jasny i redakcja rozprawy bez zarzutu.

4. Uwagi krytyczne

Praca jest poprawnie zredagowana, znalazłem jednakże drobne usterki które dla porządku wymienię. Na str. 6 w wierszu 2 pojawia się sformułowanie „Aby otrzymać faktyczną odległość ...”. W fizyce odległości możemy wyrażać w różnych jednostkach – w cm, mg/cm², latach świetlnych itp. Wymienione jednostki pozwalają określić „faktyczne” odległości w próżni czy w ośrodkach materialnych. W fizyce jądrowej zamiennie mierzymy odległości (zasięgi) w ośrodku w cm lub mg/cm². Na str. 43 znajdujemy wzór pozwalający wyznaczyć tzw. klasyczny promień elektronu jest to wzór błędny

$$r_0 = \frac{\alpha}{m_e c^2}$$

Wielkość α to bezwymiarowa stała struktury subtelnej. Nawet wymiar r_0 byłby więc niewłaściwy. Rzeczywisty wzór opisujący klasyczny promień elektronu to

$$r_0 = \frac{e^2}{m_e c^2}$$

gdzie e^2 to kwadrat ładunku elektronu wyrażony w MeV·fm. Wymienione usterki redakcyjne, a nie merytoryczne nie zmieniają mojej wysokiej oceny pracy.

5. Ocena końcowa

Zarówno opracowanie metod weryfikacji planu leczenia w brachyterapii HDR jak iw przypadku terapii radionuklidowej wewnętrznej wraz z weryfikacją eksperymentalną i kliniczną to oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Zastosowanie opracowanych metod do oceny skumulowanych dawek pacjentów leczonych w Centrum Diagnostyczno-Leczniczym GAMMED stanowi istotne osiągnięcie naukowe doktoranta co jest istotnym wymogiem stawianym rozprawom doktorskim określonym w art. 187 ustawy z 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce. Zaprezentowane w rozprawie rezultaty badań doktoranta wskazują to na umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez doktoranta i umiejętność prowadzenia pracy zespołowej, co było niezbędne, szczególnie przy prowadzeniu badań klinicznych. Umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej to drugi warunek stawiany rozprawom doktorskim określony w art. 187 wspomnianej wyżej ustawy. Doktorant jest pierwszym autorem dwu prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (Acta Phys. Pol. w roku 2020 i Brachyterapii w roku 2022) co spełnia kolejny warunek wymieniony w art. 11 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r.

Wartość merytoryczna rozprawy wskazuje na dogłębne opanowanie przez doktoranta fizyki oddziaływania promieniowania z materią, metod detekcji promieniowania jonizującego używanego w diagnostyce i terapii medycznej oraz umiejętności posługiwania się nowoczesnymi metodami diagnostycznymi wykorzystywanymi w radioterapii (SPECT/CT) i technik tworzenia planów napromieniania.

Wymienione w recenzji osiągnięcia mgr Adama Cichońskiego zawierają ogromny ładunek nowych interesujących rezultatów, które przyczyniają się do postępu technicznego w metodach brachyterapii i radionuklidowej radioterapii wewnętrznej. Należy podkreślić, że postęp w procedurach planowania radioterapii jest bardzo ważnym krokiem poprawiającym jakość leczenia pacjentów.

Ja, niżej podpisany stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska mgr Adama Cichońskiego spełnia wymagania określone w art. 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn. zmianami) oraz ustawę z 3 lipca 2018 r i wnioskuję o dopuszczenie Adama Cichońskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i publicznej obrony.

Zygmunt Szefliński