

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

Recenzja rozprawy doktorskiej pana Vahagna Ivanyana  
p.t.

**Design and optimization of beam shaping assemblies for boron neutron capture therapy based on accelerators and DD/DT neutron generators**

Terapia borowo-neutronowa (z ang. BNCT, *Boron Neutron Capture Therapy*) jest rodzajem radioterapii nowotworów. Polega ona na dostarczeniu (za pomocą radiofarmaceutyka) do organizmu pacjenta stabilnego izotopu boru  $^{10}\text{B}$ , selektywnie wnikającego do komórek nowotworowych, które następnie zostają poddane napromienianiu neutronami epitermicznymi. W reakcji wychwytu neutronu przez jądro  $^{10}\text{B}$  powstaje metastabilne jądro pośrednie  $^{11}\text{B}$ , które spontanicznie rozpada się na jądro  $^7\text{Li}$  oraz cząstki  $\alpha$  ( $^4\text{He}$ ) o wysokim liniowym transferze energii. Ze względu na mały zasięg cząstek (4-9  $\mu\text{m}$ ) otrzymujemy bardzo dobrze zlokalizowaną dawkę, niszczącą zawierające bor komórki nowotworowe. Tkanki zdrowe nie ulegają zniszczeniu, ponieważ cząstki do nich nie docierają.

BNCT jest bardzo dobrze rokującą, choć rzadko stosowaną, formą radioterapii. Wskazuje się na dużą skuteczność dla najbardziej złośliwych guzów, gdzie inne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Uważa się, że jest to skuteczna metoda leczenia raka głowy i szyi, zwłaszcza glejaka wielopostaciowego mózgu. Rozwój BNCT wymaga postępu głównie w doskonaleniu nośników dostarczających bor (nośnik powinien być nietoksyczny dla komórek z biologicznego i klinicznego punktu widzenia z wysoką akumulacją w nowotworze w stosunku do komórek zdrowych) oraz poprawie jakości wiązek neutronowych. Początkowo stosowane źródła neutronowe opierały się wyłącznie na reaktorach jądrowych. Znalezienie alternatywnych źródeł neutronów oraz optymalizacja metod formowania wiązek (strumienia) neutronów wpisują się w aktualne badania z zakresu BNCT. Obecnie w terapii BNCT wykorzystuje się kilka rodzajów źródeł neutronów. Postęp w rozwoju wygodniejszych źródeł neutronowych zaowocował powstaniem ośrodków klinicznych opartych na cyklotronach lub akceleratorach liniowych, które wytwarzają neutrony. W wymienionych wyżej przypadkach energie początkowe neutronów są zbyt wysokie, aby można je było wykorzystać bezpośrednio do terapii BNCT. W związku z tym przed napromienianiem należy przeprowadzić procesy termalizacji, a także ogniskowania strumienia neutronów.

Rozprawa doktorska pana mgr. Vahagna Ivanyana wpisuje się w powyższe zagadnienia. Głównym celem rozprawy było zaprojektowanie indywidualnego zespołu elementów dla układu formowania wiązki/strumienia neutronów (BSA, z ang. *Beam Shaping Assembly*) dla neutronów wytwarzanych przez cyklotron C18/18 oraz generatory neutronów Deuter-Deuter

(DD) i Deuter-Tryt (DT) do zastosowania w terapii BNCT. W celu zaprojektowania BSA umożliwiającego tworzenie strumienia neutronów zgodnego z zaleceniami Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (ang. IAEA - *International Atomic Energy Agency*) przeprowadzono serię symulacji z zastosowaniem kodu GEANT4. Praca powstała w Zakładzie Doświadczalnej Fizyki Cząstek i jej Zastosowań na Wydziale Fizyki, Astronomii i Informatyki Doświadczalnej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Promotorem rozprawy jest pan prof. Paweł Moskal, natomiast promotorem pomocniczym pan dr inż. Marek Silarski.

Rozprawa doktorska ma klasyczny układ. Zaczyna się wstępem oraz opisem wkładu Autora pracy. Teoretyczna część pracy zawiera 2 rozdziały, następnie znajduje się opis materiałów i metod oraz opis przeprowadzonych symulacji. Część obliczeniowa pracy zakończona jest podsumowaniem i wnioskami. Pracę zamyka załącznik oraz spis bibliografii. W rozdziale 1 Autor opisuje zasadę działania BNCT, przy czym skupia się na wymaganiach dotyczących jakości wiązki neutronów (w tym wymaganiach IAEA). Następnie Autor opisuje zastosowanie neutronów oraz ich źródła (rozdział 1.2 i 1.3), zasadę działania BNCT oraz założenia dotyczące elementów formowania strumienia neutronów. Rozdziały te właściwie i kompletnie wprowadzają w tematykę pracy. W rozdziale 2 Autor opisuje różne źródła neutronów mające zastosowanie do celów medycznych. Porusza również zagadnienia dotyczące: (i) elementów formowania wiązki dla kompaktowych generatorów neutronów (z ang. CNG, *Compact Neutron Generator*) opartych o reakcje deuter-deuter (rozdział 2.1) i deuter-tryt (rozdział 2.2), (ii) wyboru źródeł, (iii) sposobu liczenia dawki oraz (iv) zastosowaniu BNCT w leczeniu nowotworów mózgu. W tym rozdziale podano dane literaturowe o układach formowania wiązki opracowanych przez innych badaczy. W rozdziale 3 Autor przedstawia materiały i metody użyte w prac w tym: ogólny opis metod Monte Carlo oraz kod GEANT4, użyty do obliczeń; opis źródeł neutronów dla których wykonywano symulacje w pracy tj. cyklotronu C18/18 firmy IBA (*Ion Beam Application*) oraz źródeł (generatorów) neutronów opartych o reakcje deuter-deuter oraz deuter-tryt. Rozdział 4 poświęcony jest optymalizacji strumieni neutronów dla terapii BNCT wraz z projektowaniem elementów kształtowania wiązki BSA dla cyklotronu C18/18 oraz dla generatorów DD i DT. Symulacje BSA wykonano za pomocą kodu GEANT4 dla: (i) cyklotronu C18/18 w Armeńskim A. Alikhanian National Laboratory (rozdział 4.1), (ii) generatora neutronów typu DD (rozdział 4.2), (iii) generatora neutronów typu DT (rozdział 4.3), (iv) tkanek miękkich, aby opisać wpływ neutronów na tkanki (rozdział 4.4). W rozdziale 5 znajduje się podsumowanie oraz wnioski. Przeprowadzone symulacje miały na celu znalezienie alternatywnych materiałów do formowania strumienia neutronów (dla takich elementów jak moderatory, tylne i boczne reflektory oraz kolimator). W wyniku symulacji zaprojektowano dla cyklotronu IBA C18/18 moderator złożony z takich materiałów jak: naturalny Mo o grubości 20 cm, naturalne Fe o grubości 45 cm i kwas borowy-parafinowy o grubości 45 cm, dla którego uzyskano strumień neutronów o większej niż dotychczas zgodności z zaleceniami IAEA dla BNCT (osiągnięcie wysokiej liczby neutronów epitermicznych w strumieniu było jednym z głównych celów pracy). Wyniki symulacji GEANT4 są obiecujące: po raz pierwszy udało się osiągnąć prawie  $10^9$  n/(s·cm<sup>2</sup>) strumienia zawierającego ~70% neutronów epitermicznych i mniej niż 14% neutronów termicznych. Wyniki te są podstawą do dalszego rozwoju projektów BNCT w oparciu o cyklotrony C18/18 IBA. W wyniku symulacji dla generatorów neutronów opartych

na reakcji deuter-deuter (DD) najlepszą wersję układu formowania strumienia neutronów (BSA) uzyskano dla moderatora składającego się z  $^{186}\text{W}$  o grubości 8 cm, mieszaniny 5% Fe i 95% AlF<sub>3</sub> o grubości 45 cm, LiF o grubości 1,25 cm, Bi o grubości 0,5 mm i Pb o grubości 1 mm oraz tylnego reflektora z ołowiu o grubości 20 cm, ołowianych reflektorów bocznych o grubości 15 cm oraz kolimatora ołowianego o grubości 15 cm. Ponadto dla generatorów neutronów opartych na reakcji deuter-tryt (DT) najlepszą symulacyjną wersję układu formowania strumienia neutronów (BSA) uzyskano dla moderatora składającego się z: Bi o grubości 27 cm, FeAlF<sub>3</sub> o grubości 53 cm, Al o grubości 3 cm i LiF o grubości 1 cm wraz z tyłymi i bocznymi reflektorami ołowianymi o grubości 25 cm oraz 10 cm ołowianym kolimatorem.

W pracy znajdują się nieliczne błędy gramatyczne i edytorskie. Poczynając od niekonsekwencji w spisie treści na braku w odniesieniach literaturowych kończąc. Poniżej wymieniam:

- I. Spis treści nie pokrywa się w całości z treścią w pracy:
  - Spis treści: „1.5. Modern Beam Shaping Assemblies for BNCT” natomiast w pracy jest to „Modern beam shaping assemblies (BSA) for BNCT”;
  - Spis treści: 2.1. BSA for BNCT based on DD Compact Neutron Generators”, natomiast w treści pracy jest “2.1. BSA for BNCT based on DD CNG”;
  - Spis treści: 2.1. BSA for BNCT based on DT Compact Neutron Generators”, natomiast w treści pracy jest “2.2. BSA for BNCT based on DT CNG”
  - Spis treści: 2.3. Selection of a source and a BSA”, natomiast w treści pracy jest “2.3. Selection of the source and BSA ”
  - Spis treści: “3.3. Neutron sources based on Cyclone 18/18 cyclotrons and DD/DT CNG”, natomiast w treści pracy jest “3.3. Neutron sources based on Cyclone 18/18 cyclotrons and DD/DT CNGs”
  - Spis treści: 4. GEANT4 study of the optimal BSA for BNCT”, natomiast w treści pracy jest “4. Designing of the optimal BSA for BNCT ”
  - Spis treści: “4.1 Design and optimization of the BSA for BNCT based on C18/18 cyclotron”, natomiast w treści pracy jest “4.1 GEANT4 simulation study of the BSA for BNCT based on C18/18 cyclotron ”
  - Spis treści: “4.2 Design and optimization of the BSA for BNCT based on DD CNGs”, natomiast w treści pracy jest “4.2 GEANT4 simulation study of BSA for BNCT based on DD CNG ”
  - Spis treści: “4.3 Design and optimization of the BSA for BNCT based on DT CNGs”, natomiast w treści pracy jest “4.3 BSA for BNCT based on DT CNG ”
  - Spis treści: “4.4 . Irradiation of soft tissue by wide range energetic neutrons”, natomiast w treści pracy jest “4.4 Irradiation of a soft tissue by wide range energetic neutrons ”
  - Ponadto w spisie treści jest pomyłka w numerach stron: „Appendix” jest 78, powinno być 77 oraz „Bibliography” jest 105, powinno być 104.
- II. Na stronie 68 znajduje się błąd w zapisie reakcji jądrowych: reakcja nr 4 powinna być zapisana:



- III. W opisywanych reakcjach (rozdział 4.4) znajduje się opis odnoszący się do liczby:  
" "N<sub>(gamma or e-)</sub>" is the number of gamma rays or electrons. "

Taki zapis początkowo sugeruje izotop azotu. Ponadto w komentarzu do reakcji w mojej ocenie brakuje krótkiego omówienia bilansu energetycznego.

- IV. Nie wszystkie odniesienia literaturowe znajdują się w bibliografii i w treści pracy. Przykładowo: Chadha et al. 1998, Henriksson 2008, (str. 8).
- V. Podpisy tabel powinny znajdować się powyżej tabel.
- VI. Drobna uwaga dotyczy układu pracy. Rozdział I Autor rozpoczyna od historii, opisu zasady i wymagań dla BNCT, podczas gdy sama zasada działania znajduje się w rozdziale 1.4. Ponadto w rozdziale 1.5 (str.22) Autor nawiązuje do przeprowadzonych symulacji, co dotyczy już metod i materiałów użytych w pracy.

Podsumowując rozprawa doktorska pana mgr. Vahagna Ivanyana jest wartościowym tekstem z zakresu fizyki. Autor zrealizował cele postawione w pracy. Praca ma charakter obliczeniowy i dotyczy zagadnień istotnych podczas formowania strumienia neutronów w terapii BNCT. W radioterapii napromienianie najnowocześniejszymi technikami wymaga dużej precyzji, uzyskane wyniki mają potencjał, aby posłużyć dalszemu polepszeniu jakości radioterapii BNCT. Przedstawione w pracy wyniki są spójne z dostępną wiedzą, wymienione w recenzji uwagi krytyczne i nieliczne uchybienia redaktorskie nie wpływają na odbiór pracy i nie naruszają zasadniczych wyników. Pozytywnie oceniam wartość przedstawionej rozprawy doktorskiej. Uważam, że recenzowana rozprawa spełnia wszelkie wymagania stawiane dysertacjom na stopień doktora. Dlatego wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Fizycznych o dopuszczenie pana Vahagna Ivanyana do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Renata Kopeć*

dr hab. Renata Kopeć, prof. IFJ PAN