

Ocena rozprawy doktorskiej

mgr Doroty Marii Borowicz

zatytułowanej: „Porównanie rozkładów dawek podczas wybranych technik radioterapii protonowej i fotonowej w fantomach tkankopodobnych oraz grupy chorych na raka stercza”

Na rozprawę doktorską mgr Doroty Marii Borowicz składa się cykl trzech publikacji:

Artykuł 1: D.M. Borowicz, M. Kruszyna-Mochalska, K. Shipulin, A. Molokanov, G. Mytsin, J. Malicki; Comparison of Dose-Response Curves between EBT-XD and EBT3 Radiochromic Films at High Dose Range (2000-4500 cGy) for a 175 MeV Proton Beam; Physics of Particle and Nuclei Letters, 2021, Vol.18, No.6, pp.691-699; (MNiSW 40, IF 0.0)

Artykuł 2: D.M. Borowicz, A. Skrobała, M. Kruszyna-Mochalska, J. Malicki; Does CyberKnife improve dose distribution versus IMRT and VMAT on a linear accelerator in low-risk prostate cancer?; Radiology and Oncology, 2022 Jun; 56(2): 259–266, (MNiSW 70, IF 2.991)

Artykuł 3: D.M. Borowicz, K.N. Shipulin, G.V. Mytsin, A. Skrobała, P. Milecki, V.N. Gayevsky, V. Vondráček, J. Malicki; Ultra-Hypofractionated Proton Therapy in Localized Prostate Cancer: Passive Scattering versus Intensity-Modulated Proton Therapy; Journal of Personalized Medicine, 2021, 11, 1311; (MNiSW 70, IF 4.945)

Celem ogólnym postawionym przez Doktorantkę było porównanie rozkładów dawek dla wybranych technik radioterapii fotonowej i radioterapii protonowej w fantomach tkankopodobnych oraz retrospektywnie dla grupy chorych na raka stercza u których stosowano radioterapię fotonową.

Cele szczegółowe zdefiniowane i wykonane w przedłożonym cyklu publikacji obejmowały:

A. Weryfikację i porównanie detektora filmowego EBT – XD z EBT3 dla wiązki protonów o energii 175 MeV w zakresie wysokich dawek od 20 Gy do 45 Gy i ocenę użyteczności tego detektora do weryfikacji dawek przy zastosowaniu wysokiej dawki frakcyjnej w radioterapii raka stercza (artykuł 1).

B. Porównanie i weryfikację rozkładów dawek w planach leczenia raka stercza opracowanych dla trzech analizowanych metod radioterapii fotonowej (IMRT, VMAT i CyberKnife) przy zastosowaniu wysokiej dawki frakcyjnej (artykuł 2).

C. Porównanie i weryfikację rozkładów dawek w planach leczenia raka stercza opracowanych dla dwóch technik radioterapii protonowej: dla techniki pasywnego rozpraszania wiązki i dla techniki aktywnego skanowania z modulacją natężenia wiązki przy zastosowaniu wysokiej dawki frakcyjnej (artykuł 3).

Wysoko oceniam wybór tematyki badawczej, gdyż rak stercza jest najczęstszym nowotworem występującym u mężczyzn w krajach o wysokim stopniu rozwoju cywilizacyjnego a postęp w zakresie technik radioterapii powoduje, że leczenie napromienianiem jest stosowane u połowy chorych wymagających aktywnej terapii. Zwiększająca się dostępność ultra-konformalnych technik fotonowych realizowanych przy pomocy dedykowanych urządzeń robotycznych oraz radioterapii protonowej w sposób oczywisty nasuwa pytanie o optymalną formę leczenia napromienianiem. Porównanie dozymetryczne rozkładu dawki w targacie i narządach krytycznych z zastosowaniem wysokich dawek frakcyjnych, typowych dla ultra-hipofrakcjonowania, było do tej pory przedmiotem nielicznych opracowań. Z tych względów publikacje Doktorantki mają charakter innowacyjny i wysoką wartość naukową.

W artykule 1 Doktorantka zbadała i wykazała użyteczność filmów Gafchromic EBT – XD do weryfikacji planów leczenia radioterapii SBRT z wykorzystaniem promieniowania protonowego. Na podkreślenie zasługuje fakt, że jest to pierwszy w literaturze opis krzywej odpowiedzi filmu Gafchromic EBT – XD na napromienienie wiązką protonów o energii 175 MeV w zakresie dawek do 45 Gy, wykazanie że w zakresie od 20 Gy do 45 Gy dla filmu EBT – XD wystarczające jest wykonanie analizy jednokanałowej oraz, że film EBT – XD wykazuje mniejszą czułość na boczne niejednorodności skanera występujące podczas skanowania niż film EBT3. Mgr Borowicz wykazała ponadto korzystną właściwość tego detektora wykazując, że dla dawek powyżej 20 Gy różnice w zacernieniu filmu wyrażone w wartościach gęstości optycznej są bardziej zróżnicowane dla filmu EBT – XD niż dla filmu EBT3. Doktorantka wykazała również, że wartości w zacernieniu filmu EBT3 rosną logarymicznie do momentu, w którym różnice w wartości są bardzo niewielkie, co jest obserwowane w zakresie wysokich dawek.

Wyniki badań przedstawione w artykule 2 i w artykule 3 dotyczyły porównania obliczonych planów leczenia dla pięciu technik radioterapii raka stercza z dawką frakcyjną 7,25 CGE/Gy. Doktorantka porównała plany leczenia obliczone dla następujących technik radioterapii: radioterapii fotonowej: z modulacją natężenia wiązki i radioterapii łukowej z modulacją natężenia wiązki realizowanych przy użyciu aparatu TrueBeam, radioterapii z zastosowaniem aparatu CyberKnife oraz radioterapii protonowej z zastosowaniem pasywnego rozpraszania wiązki oraz aktywnie skanującej wiązki protonów z modulacją natężenia tej wiązki. Mgr Borowicz wykazała, że wszystkie z wymienionych technik napromieniania pozwalają uzyskać zadowalające rozkłady dawek. Plany leczenia obliczone dla każdej z technik pozwoliły otrzymać wysoką dawkę terapeutyczną w planowanej objętości leczonej i jednocześnie niskie dawki w narządach krytycznych, które spełniały kryteria opisane w protokole SBRT stosowanym w leczeniu raka stercza w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Doktorantka wykazała, że wszystkie badane techniki (fotonowe i protonowe) umożliwiły uzyskanie planów leczenia o porównywalnych indeksach konformalności. Przeprowadziła weryfikację dozymetryczną dokonanych pomiarów w trzech ośrodkach radioterapii i wykazała, że dla wszystkich badanych technik (fotonowych i protonowych) wystąpiła zgodność zmierzonych rozkładów dawek z obliczonymi. Potwierdziły to wyniki analizy Gamma z kryteriami analizy DD = 3% i DTA = 3mm oraz progiem akceptacji planu leczenia powyżej 95%. Dla wszystkich technik radioterapii SBRT z użyciem wiązki fotonowej oraz aktywnie skanującej wiązki protonowej z modulacją natężenia Doktorantka uzyskała powyżej 99% zgodności pomiędzy rozkładem obliczonym a zmierzonym. Mgr Borowicz wykazała ponadto, że zastosowanie techniki protonowej z aktywnie skanującą wiązką z modulacją natężenia tej wiązki w porównaniu z techniką protonową dla wiązki pasywnie rozproszonej pozwala uzyskać bardziej jednorodną dawkę w planowanej objętości leczonej i nieznacznie obniżyć dawki uzyskane w narządach krytycznych.

Z tych względów przedstawiony do oceny cykl publikacji ma istotną wartość naukową i praktyczną.

W publikacji 1 Doktorantka wykazała ponadto, że detektory filmowe Gafchromic EBT-XD mogą być stosowane do weryfikacji planów leczenia SBRT z wysokimi dawkami frakcyjnymi. Dodatkowo, po raz pierwszy w piśmiennictwie zaprezentowała i opisała krzywą odpowiedzi na kliniczną wiązkę protonów 175 MeV w zakresie dawek do 4500 cGy dla filmu Gafchromic EBT-XD. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wykazała, że dla

dawek do 2000 cGy, film EBT-XD zapewniał lepszą odpowiedź optyczną niż film EBT3. W związku z tym w przypadku dawek w zakresie 2000–4500 cGy film EBT-XD może podlegać analizie jednokanałowej i wykazuje mniejszą czułość na artefakty boczne skanera niż film EBT3.

Z kolei w publikacjach 2 i 3 Doktorantka wykazała, że plany leczenia opracowane zarówno dla technik fotonowych oraz technik protonowych z wykorzystaniem wysokich dawek frakcyjnych spełniały ograniczenia wynikające z protokołu leczenia przyjętego dla SBRT. Potwierdziła, że techniki VMAT i IMRT mogą być stosowane do bezpiecznej realizacji terapii stereotaktycznej w sytuacjach, gdy w zakładzie radioterapii nie ma dostępu do aparatu terapeutycznego CyberKnife, dedykowanego dla SBRT. W ocenie Doktorantki obie techniki dynamiczne spełniają kryteria dozymetryczne dla obszarów PTV i OAR, co jest podstawą do akceptacji planu leczenia. Mgr Borowicz wykazała, że zastosowanie wysokiej dawki 7,25 CGE jest możliwe podczas terapii protonowej raka gruczołu krokowego dla dwóch technik dostarczania wiązki - PS i IMPT. Przy zastosowaniu obu technik protonowych uzyskano spełnienie wszystkich kryteriów dla akceptacji planu i oszczędzenie narządów krytycznych przy jednoczesnym wystarczającym pokryciu dawką PTV. Zastosowanie techniki IMPT pozwoliło uzyskać lepszą jednorodność dawki w PTV i nieznacznie obniżyć dawki w narządach krytycznych.

Powyższe stwierdzenia zawarte w cyklu publikacji przedstawionych do oceny mają niewątpliwy walor naukowy, innowacyjny i dużą przydatność kliniczną w optymalizacji wskazań do dostępnej techniki leczenia napromienianiem.

Wszystkie publikacje z przedstawionego cyklu były opublikowane w recenzowanych pismach a Doktorantka jest ich pierwszym autorem. Łączna wartość punktacji MNiSW wynosi 180 a łączny Współczynnik Oddziaływania (IF) – 7,936. Udział w publikacjach innych autorów miał charakter pomocniczy lub techniczny a Doktorantka była ich rzeczywistą pomysłodawczynią i wykonawczynią. Praca 2 i 3 były sfinansowane z grantów Narodowego Centrum Nauki (praca 2: nr grantu 2015/19/B/NZ7/03811, praca 3: nr grantu 2019/35/B/NZ7/04342).

Mgr Dorota Maria Borowicz uzyskała tytuł magistra fizyki na podstawie pracy pt. „Porównanie obliczonych i zmierzonych rozkładów dawek w wiązce protonowej, modyfikowanej bolusami woskowymi, dla wybranych przypadków klinicznych”. Jest

specjalistą w zakresie fizyki medycznej. Doświadczenie zawodowe zdobywała w ośrodkach krajowych i zagranicznych: kilkakrotnie w Instytucie w Laboratorium Problemów Jądrowym w Zjednoczonym Instytucie Badań Jądrowych w Dubnej oraz w Zakładzie Fizyki Medycznej w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Dorobek naukowy Doktorantki obejmuje 9 artykułów naukowych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych (w 5 jest pierwszym autorem, w 1 – drugim) oraz 15 doniesień zjazdowych zaprezentowanych na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Tekst pracy zawiera dość liczne uchybienia stylistyczne i literowe, które nie mają wpływu na moją pozytywną ocenę końcową ale wymagają uwagi i dyscypliny przy redagowaniu kolejnych publikacji w języku polskim.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Dorota Maria Borowicz zatytułowana: „Porównanie rozkładów dawek podczas wybranych technik radioterapii protonowej i fotonowej w fantomach tkankopodobnych oraz grupy chorych na raka stercza” jest wartościowym opracowaniem naukowym o istotnych walorach praktycznych i klinicznych. W zasadniczej części jest samodzielny dziełem Doktorantki. Wpisuje się w nurt dyskusji naukowej na temat fizycznej i dozymetrycznej optymalizacji radioterapii w raku gruczołu krokowego. Rozprawa doktorska spełnia ustawowe wymogi sprecyzowane w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim.....

Tym samym wnioskuję do Wysokiej Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Doroty Marii Borowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, 02.07.2023

KIEROWNIK
Zakładu Radioterapii Katedry Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi


Prof. dr hab. med. Jacek Fijuth