

Recenzja
rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Dymnickiej
„Algorytmy optymalizacji odwrotnej w planowaniu brachyterapii
nowotworów piersi”

W ostatnich latach w radioterapii widać dość dynamiczny wzrost liczby procedur wykorzystujących brachyterapię, która ma szerokie zastosowanie w leczeniu onkologicznym, zarówno jako samodzielne leczenie, skojarzone leczenie razem z chirurgią i teleradioterapią, oraz paliatywne. Brachyterapia podobnie jak teleradioterapia wykorzystuje dostępne metody obrazowania i nowoczesne systemy planowania leczenia. Stawia to przed fizykami medycznymi wyzwania związane nie tylko ze zrozumieniem nowoczesnej i stale rozwijającej się technologii obrazowania i napromieniania ale przede wszystkim wyzwania związane z wykorzystaniem możliwości systemów planowania leczenia, a w szczególności algorytmów optymalizacji rozkładów dawki. Należy zwrócić uwagę, iż optymalny algorytm zastosowany dla danego pacjenta pozwala zarówno na uzyskanie konformalnych planów leczenia, jak i skrócenie czasu oczekiwania pacjenta między założeniem aplikatorów a rozpoczęciem napromieniania czyli prowadzi do indywidualizacji samego leczenia.

W brachyterapii stosuje się dwa typy optymalizacji: „wprost” i odwrotną. Optymalizacja „wprost” to metoda optymalizacji planu leczenia, w której parametry leczenia, takie jak wartości dawki w punktach dawkowania, definiowane są jako pierwsze. Kolejnym krokiem jest obliczenie przez algorytm wag czasów postojów źródeł w taki sposób, który pozwala na otrzymanie zaplanowanego rozkładu dawek. W przypadku optymalizacji odwrotnej jako pierwsze definiuje się kryteria kliniczne, a następnie dopasowuje parametry planu leczenia. Odwrotna optymalizacja to optymalizacja dawki w oparciu o anatomię pacjenta i taki typ został zastosowany w badaniach których wyniki przedstawiono do recenzji w recenzowanej pracy doktorskiej. W brachyterapii wyróżnia się dwa algorytmy optymalizacji odwrotnej IPSA (*Inverse Planning by Simulated Annealing*) i HIPO (*Hybrid Inverse Planning and Optimization*) i to właśnie działanie tych algorytmów było porównywane w przedstawionej do recenzji pracy.

Celem przedstawionej do oceny pracy doktorskiej było omówienie i porównanie dwóch wybranych algorytmów optymalizacji odwrotnej IPSA (*Inverse Planning Simulated Annealing*) i HIPO (*Hybrid Inverse Planning and Optimization*) stosowanych w brachyterapii HDR, pod kątem ich przydatności w planowaniu leczenia nowotworów piersi u pacjentek po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym BCS (*Breast Conserving Surgery*).

Analiza pracy doktorskiej

Rozprawa doktorska ma typowy układ, wstęp, założenia i cele pracy, materiał, metody, wyniki, dyskusja, wnioski oraz literatura. Całość mieści się na 118 stronach. Doktorantka dużo miejsca poświęciła podstawom teoretycznym. W części metodycznej praca zawiera bardzo dokładny opis planowania leczenia oraz stosowanych algorytmów IPSA i HIPO. Dyskusja jest czytelna i poparta rzeczowo literaturą. Generalnie, poza drobnymi potknięciami stylistycznych oraz literowymi praca wykonana jest w sposób rzetelny, edytorsko poprawny, wskazując na dobry warsztat badawczy Doktorantki.

Recenzent pragnie zaznaczyć, że temat badań podjętych przez Doktorantkę uważa za bardzo wartościowy i ważny, ponieważ zagadnienie ma praktyczny wymiar nie tylko z punktu widzenia leczenia ale przede wszystkich kompetencji fizyka medycznego.

Pewien niedosyt pozostawia brak opublikowanych w międzynarodowych czasopismach prac z materiału zawartego w przedstawionej do recenzji pracy.

Ponadto Recenzent zwraca uwagę co następuje:

1. Autorka całą analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadziła z wykorzystaniem testu Wilcoxona dla zmiennych nieparametrycznych...

Dlaczego taki wybór?

Proszę omówić dlaczego te zmienne uznano za nieparametryczne?

2. Opis danych przedstawionych na Rysunku 1 jest czytelny ale brakuje informacji o założeniach dotyczących normalności rozkładu oraz jednorodności wariancji i ich spełnieniu lub nie, co miało skutkować wyborem akurat testu Wilcoxona do analizy dwóch stosowanych w pracy algorytmów. Zebrane w tabelach pod wykresami dane mogą sugerować, iż w niektórych przypadkach możliwe było zastosowanie odpowiedników parametrycznych testu dla prób zależnych.

Proszę odnieść się do tej uwagi.

3. Autorka w pracy napisała:

„Zakres „skrzynki” wyznaczony został przez pierwszy i trzeci kwartył (odpowiednio 25 i 75 percentyl), co odpowiadało rozstępowi ćwiartkowemu. W przedziale tym znalazło się 50% wartości badanego parametru. Wewnątrz prostokąta znajdowała się pionowa linia,

określająca wartość mediany (50 percentyl). Wykres uzupełniały odcinki zwane „wąsami”, które wskazywały położenie wartości minimalnej i maksymalnej w grupie wyników, ale nie będących wartościami odstającymi.”

... „Dodatkowo na wykresach zostały oznaczone - wartość średnia (krzyżyk) poszczególnych grup zmiennych oraz wyniki odstające (kropki). Bliżej wartości minimalnej i maksymalnej znajdowały się obserwacje odstające tzw. dolny i górny outlier definiowany jako wynik odpowiednio mniejszy od różnicy pierwszego kwartyla i półtorakrotności rozstępu ćwiartkowego dla dolnej obserwacji odstającej, oraz większy od sumy wartości trzeciego kwartyla i półtorakrotności rozstępu ćwiartkowego dla górnej obserwacji odstającej.”

... „Najdalej od wartości minimalnej i maksymalnej znajdowały się odpowiednio dolna i górna obserwacja ekstremalna definiowane jako wynik mniejszy od różnicy pierwszego kwartyla i trzykrotności rozstępu ćwiartkowego dla dolnej obserwacji ekstremalnej, oraz większy od sumy wartości trzeciego kwartyla i trzykrotności rozstępu ćwiartkowego dla górnej obserwacji ekstremalnej.”

Dlaczego akurat taki wybór prezentacji a nie odchylenie standardowe, błąd i średnia?

Jak jest przewaga/zaleta przedstawionego sposobu prezentacji?

Każdy wykres powinien zawierać pełną legendę – w przedstawionej pracy tego nie ma a wprowadzone na wykresach parametry statystyczne nie są dyskutowane...

Autorka nie wpisała do tekstu w poszczególnych rozdziałach odnośników do opisywanych wykresów.

4. Autorka w pracy napisała:

„Dla parametru V_{100} w objętości implantu otrzymano następujące wartości statystyk opisowych: wartość średnią 88,56% i 95,10%, wartość minimalną 26,33% i 29,45%, wartość maksymalną 184,37% i 190,91%, medianę 86,50% i 94,22% przy odchyleniach standardowych 30,33% i 31,14% odpowiednio dla algorytmów IPSA i HIPO.”

Czy to oznacza, że u niektórych pacjentów średnio izodozą 100 pokryte było 88 i 95 % implantu ale były też przypadki z 26% i 29% - czy to jest akceptowalne?

5. Autorka w pracy napisała:

„Wyższy parametr V_{100} w objętości implantu wskazuje na większą objętość izodozy odpowiadającej dawce terapeutycznej, co wskazywać może na lepsze dopromienienie leczonego obszaru pod warunkiem zachowania konformalności rozkładu dawki.”

Jak należy rozumieć „lepsze” dopromienienie ? Czy jest też gorsze? Czym skutkuje „gorsze” dopromienienie?

6. Autorka w pracy napisała:

„Wyższa wartość badanego parametru dla algorytmu HIPO wynika bezpośrednio z większej jednorodności czasów postojów źródła. „

Na czym polega jednorodność czasów postoju?

Czy wprowadzony do systemu czas postoju źródła może się różnić od tego zastosowanego w procedurze planowania?

7. Tabela 8 i rysunek 37 dotyczą współczynnika niejednorodności DNR...

Jeśli już oceniamy współczynnik jednorodności dawki to czy jest sens oceniać współczynnik niejednorodności?

Czy wyniki DNR średnie 0,20 i 0,23 są interpretowane jako akceptowalne?

Jakie powinny być wartości tego współczynnika idealne w praktyce fizyka medycznego/planowania?

8. W podrozdziale 2.3.2.1. V_{100} dla CTV Autorka napisała:

„Dla parametru V_{100} w objętości tarczowej CTV otrzymano następujące wartości statystyk opisowych: wartość średnią 82,71% i 90,07%, wartość minimalną 58,37% i 50,17%, wartość maksymalną 93,61% i 118,74%, medianę 83,31% i 91,36% przy odchyleniach standardowych 6,77% i 8,98% odpowiednio dla algorytmów IPSA i HIPO. Wyższy parametr V_{100} w objętości CTV wskazuje na lepsze objęcie objętości tarczowej dawką terapeutyczną. Wyższa wartość badanego parametru dla algorytmu HIPO, podobnie jak w przypadku objętości implantu, wynika bezpośrednio z większej jednorodności czasów postojów źródła.”

Czy V_{100} dla CTV powinno być 100% czy nie musi?

Jeśli nie osiągnięto 100% to czy podana dawka jest akceptowalna ?

Jeśli po terapii zostanie chociaż jedna komórka nowotworowa to z dużym prawdopodobieństwem może dojść do wznowy procesu chorobowego, zatem czy wartości średnie 82,71% i 90,07%, są akceptowalne?

Czy inne powody poza jednorodnością czasu postoju mogą wpłynąć na polepszenie czy też pogorszenie wartości współczynników??

9.

Dlaczego analizujemy izodozę V_{200}

Dlaczego taką dawkę dajemy i z czego to wynika...

10. Przy różnych analizach dla parametrów m.in.: D_{90} , V_{100} , V_{150} pojawia się stwierdzenie, że dany algorytm optymalizacji daje korzystniejsze objęcie obszaru leczonego dawką istotną

terapeutycznie. Co takie stwierdzenie oznacza z terapeutycznego punktu widzenia? Mniejsze prawdopodobieństwo wznowy?, wyższe prawdopodobieństwo wyleczenia? Jak to odnieść do danego przypadku ?

11.

Analiza tabel i odpowiednich wykresów sugeruje możliwość nie wystąpienia różnic istotnych statystycznie na tak wysokim poziomie jaki Autorka podała ($p < 0,0001$)... Co prawda nie ma wartości błędu standardowego ale zwracają uwagę zbliżone wartości średnich, bardzo duże odchylenia standardowe a w niektórych przypadkach duże wartości odstające. Recenzent zwraca się z prośbą o komentarz w szczególności do analiz danych zamieszczonych w tabelach 20 – 23 i odpowiednich wykresach.

12. W dyskusji Autorka napisała:

„Tak niskie wartości średnie współczynników jednorodności dawki pokazały skuteczność obu algorytmów w redukowaniu objętości wysokich dawek w analizowanej objętości. W odniesieniu do sytuacji klinicznej zmniejszanie tych objętości przekładało się na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań popromiennych.”

Czy to oznacza, że mamy też struktury niedopromienione??

13. Dalej w Dyskusji Autorka napisała:

„Mniejsza jednorodność rozkładów dawki dla algorytmu HIPO spowodowała zwiększenie objętości dawki referencyjnej, czyli lepsze pokrycie dawką terapeutyczną CTV.”

Dlaczego mniejsza jednorodność rozkładów dawki oznacza lepsze pokrycie?

Co oznacza, że pokrycie jest lepsze czy gorsze – jakie to ma znaczenie w leczeniu czy wznowie??

14. Autorka napisała:

„Dla wszystkich badanych narządów krytycznych niższe dawki uzyskiwane były przy optymalizacji algorytmem IPSA.

Proszę wyjaśnić/omówić praktyczne znaczenie tej zależności.

15. Autorka napisała:

„Ocena rozkładów dawek na podstawie histogramów naturalnych nie tylko bardzo rzadko pojawia się w literaturze, ale również została całkowicie pominięta w najnowszych

zaleceniach GEC – ESTRO. Faktycznie, wymaga ona czasu i wprawy fizyka planującego, ale doskonale opisuje poprawność aplikacji i rozkładu dawki. „

Czy fizycy uczą się tego na warsztatach, czy mają obowiązek zdawania jakiś egzaminów z tego rodzaju analizy..?

16. W końcowej części Dyskusji Autorka napisała:

W przypadku porównywanych algorytmów optymalizacyjnych trudno jednoznacznie stwierdzić wyższość jednego z nich ze względu na dużą liczbę kombinacji ograniczeń dawek, ich wag oraz dodatkowych parametrów kształtujących ostateczny plan leczenia. Dodatkowo algorytm HIPO pozwala na blokowanie wybranych kateterów przy kolejnych optymalizacjach, co daje kolejne możliwości korygowania rozkładów dawek....

Dlaczego skoro mamy niemal w każdym parametrze różnice istotne statystycznie pomiędzy algorytmami optymalizacji??

17.

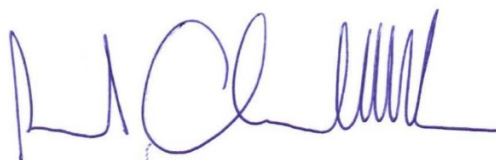
Zatem, czy możemy zasugerować fizykom jakiś algorytm ?

Jaki byłby jeden ostateczny wniosek z przeprowadzonych badań?

W opinii Recenzenta powyższe uwagi nie umniejszają wartości przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1189) , dlatego wnoszę do Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu im. M. Skłodowskiej - Curie o dopuszczenie Doktorantki pani Magdaleny Dymnickiej do dalszych etapów postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych.

Dr n. fiz. Hab. n. med. Armand Cholewka prof. UŚ



z-ca Dyrektora Instytutu Inżynierii Biomedycznej UŚ

Szef Grupy Badawczej Inżynieria Biomedyczna

Prezes Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Termowizyjnej w Medycynie

Przewodniczący oddziału śląskiego Polskiego Towarzystwa Fizyki Medycznej