

widzenia.

Dawka, jaką otrzymują płuca u chorych napromienianych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca jest podstawowym ograniczeniem eskalacji dawki radioterapii w tym wskazaniu. U chorych z niekorzystnym stosunkiem wielkości guza do objętości płuc, niespełnienie dawek tolerancji w stosunku do płuc może uniemożliwić przeprowadzenie radykalnego leczenia poprzez konieczność podania niższej niż lecząca dawki całkowitej. U chorych z niską wydolnością oddechową, podanie możliwie najniższej dawki na obszar płuc jest szczególnie ważne, bo w tych przypadkach dawki tolerancji są niższe niż podawane w piśmiennictwie dla ogólnej populacji chorych.

Ostatnio, w badaniu z randomizacją RTOG 0617 wykazano, że u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania, stosując jednoczasową radio-chemioterapię, eskalacja dawki całkowitej nie poprawia wyników leczenia, a nawet je pogarsza. Z kolei, w meta-analizie badań prospektywnych z zakresu radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wykazano, że eskalacja dawki w przypadku stosowania napromieniania skojarzonego z chemioterapią nie prowadziła do poprawy wyników, ale gdy

Ch



Warszawa, dn. 10.07.2018

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Anny Zawadzkiej

p.t. „Opracowanie i ocena przydatności metod
prognozowania dawki średniej w płucach od wiązek
zewnętrznych promieniowania jonizującego”

Ocena wyboru tematu dysertacji:

Wybrany przez Doktorantkę temat doktoratu wybrany jest ważny z praktycznego punktu

Układ pracy: Przedstawiona mi do oceny rozprawa ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 121 stron maszynopisu w układzie typowym, streszczenie, wstęp, cel pracy, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski i piśmiennictwo. Terminologia użyta w pracy jest poprawna. Lekturę pracy ułatwiłoby zestawienie skrótów zawartych w pracy, tego mi trochę brakowało. W pracy nie ma zbędnych informacji, natomiast jej układ jest nieco chaotyczny i odbiega od wymogów jakie są stawiane pracom naukowym, np. Dyskusja, która powinna zawierać omówienie wyników jest bardzo krótka, zawiera tylko 5 stron na 121 stron pracy. Natomiast wyniki omawia Doktorantka częściowo w rozdziale „Wyniki”, wskazując na prawdopodobną ich przyczynę. Według mnie wyniki powinny być podane w sposób rzeczowy, suchy, a Dyskusja jest miejscem, gdzie powinno się ewentualnie wskazywać na przyczynę zaobserwowanego zjawiska i ewentualne ograniczenia lub mocne strony wnioskowania. Podobnie w rozdziale „Cel pracy” został sformułowany tylko główny cel pracy, a potem w części poświęconej opisowi Metody zostały podane kolejne poboczne cele pracy. Powodowało to, że mimo bardzo interesującej treści i znajomości przez Doktorantkę tematu, miałam w niektórych częściach pracy trudności z rozumieniem toku wywodu Doktorantki. Jednak warto było podjąć ten wysiłek, bo uważam, że lepiej jest poznać nawet



radioterapia była stosowana jako metoda wyłączna, to wyższa dawka całkowita była związana z poprawą przeżycia.

Dane te wskazują, że przepisanie dawki całkowitej dla chorych na raka płuca powinno podlegać indywidualizacji, z uwzględnieniem takich czynników, jak strategia leczenia (stosowanie chemioterapii lub nie), dane związane z chorym i leczonym guzem.

Składa się to na ostatnio szeroko badaną tematykę „*personalized dose prescription*”. Przy takim indywidualnym podejściu do przepisania dawki, możliwość wcześniejszego oszacowania, jaką najniższą dawkę na płuca może otrzymać dany chory ma kluczowe znaczenie. Może pozwolić u pewnych chorych na podwyższenie dawki całkowitej, a u niektórych chorych utrzymać wskazanie do podania dawki leczącej. Stosunek guza do struktur anatomicznych może być korzystny lub niekorzystny w odniesieniu do podania zamierzonej dawki. Stąd takie metody wcześniejszego oszacowania dawki na płuca jakie poddała ocenie Doktorantka ułatwiają nowoczesne podejście do przepisywania dawki w sposób zindywidualizowany.

Oceniam więc podjęcie tematu dysertacji przez Doktorantkę jako bardzo interesujące i wpisujące się w nurt aktualnego podejścia do radioterapii chorych na raka płuca.

przetestowano dla grupy pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Porównano rozkłady dawki uzyskane z użyciem zaproponowanej metody z wynikami uzyskanymi w planach leczenia przygotowanych dla techniki konformalnej 3D (3D-CRT), techniki łukowej oraz z wynikami uzyskanymi z zastosowaniem optymalizacji wielokryterialnej (metody Pareto). Jest to w mojej opinii nieco mylące sformułowanie celu, ponieważ opracowanie metody dla mnie to również walidacja jej na grupie pacjentów poprzez porównanie jej planami leczenia uzyskanymi przy zastosowaniu różnych technik. Takie sformułowanie byłoby według mnie bardziej precyzyjne. Jednak mogę uznać, że Doktorantka w ten sposób chciała podkreślić wieloetapowość walidacji stworzonego przez siebie narzędzia badawczego.

Za niedopatrzenie jednak uważam brak wymienienia w tej części pracy innych pobocznych celów, które Autorka wymienia w następnej części pracy, jak porównanie planów sporządzonych różnymi technikami napromieniania (3D-CRT vs. IMRT) czy ocena przydatności opracowanej przez siebie metody do prognozowania dawki w zakresie innych narządów krytycznych, takich jak serce, przełyk, czy rdzeń kręgowy. Nie zarzucam Doktorantce, że to oceniała, bo to również ciekawe zagadnienie, ale powinna była te cele wymienić w części pracy poświęconej opisowi celów. Praca znacznie zyskałaby wówczas na przejrzystości.



gorzej przedstawianą interesującą i ważną treść niż z łatwością czytać nic nie wnoszące prace. Dlatego ostatecznie akceptuję ten układ pracy, licząc na to, że w przyszłych pracach naukowych Doktorantka z większą starannością będzie przedstawiać swoje wyniki.

We **Wstępie** Doktorantka omówiła zagadnienia dotyczące technik optymalizacji leczenia w teleradioterapii. Omówienie to jest oparte na najnowszej wiedzy w tej dziedzinie i świadczy o doświadczeniu i dużej wiedzy doktorantki w zakresie planowania radioterapii. Omówiła też krótko, ale poruszając najważniejsze problemy zagadnienia epidemiologii raka płuca i leczenia tej choroby promieniami. Wykazała w ten sposób, że rozumie najważniejsze problemy kliniczne związane z leczeniem chorych na raka płuca i może być pełnowartościowym partnerem lekarza radioterapeuty zajmującego się napromienianiem raka płuca. We właściwy sposób, krótko i rzeczowo uzasadniła podjęcie tematu dysertacji, co świadczy o jej samodzielnym i głęboko przemyślanym badaniu metod prognozowania dawki podanej na płuca w trakcie radioterapii.

Cel pracy Doktorantka sformułowała jako opracowanie metody prognozowania dawki średniej deponowanej w płucach dla zadanej dawki całkowitej z uwzględnieniem indywidualnej anatomii pacjenta. Doktorantka dodała, że po opracowaniu metodę

oceniono, czy cel jakim jest znajdowanie minimalnej dawki średniej w płucach przez program DosePredictor jest osiągalny metodą Pareto, która w technikach dynamicznych ma wskazywać optymalny plan leczenia ze względu na zadane kryteria. Sprawdzono również, czy geometria pól zaproponowana przez program DosePredictor doprowadzi do poprawy wyników planowania w zakresie dawki średniej na płuca wcześniej przygotowanego planu przez doświadczonego planistę. Dodatkowo oceniono wpływ marginesu MLC względem PTV na uzyskane wyniki.

Brakuje mi w tej części informacji, co oznacza sformułowanie „doświadczony planista”, czy oznacza to, że inna niż Autorka osoba z Zakładu Fizyki wykonywała te plany celem porównania dla tego badania. A może były to plany według których leczono tych pacjentów, bo przecież plany są wykonywane przez doświadczonych planistów, a jeśli zdarzy się, że przez mniej doświadczonych, to są weryfikowane przez bardziej doświadczonych członków zespołu. Czy osoba, która wykonywała te plany nie miała dostępu do wyników tych planów w programie DosePredictor? Czy plany 3D-CRT i plany IMRT były wykonywane przez tę samą osobę? To wymaga doprecyzowania.



W rozdziale **Materiał i Metoda** Doktorantka opisała poszczególne etapy walidacji metody prognozowania dawki średniej w płucach przez opracowany przez siebie program, nazwany przez Autorkę „DosePredictor”. Ten program jest twórczym, samodzielnym pomysłem Doktorantki; wprowadzenie równań liniowych do systemu, sumowanie macierzy i końcowa optymalizacja wyników była wykonana przez nią lub pod jej kierunkiem w Zakładzie. Świadczy to o bardzo dużej dojrzałości badawczej Autorki oraz o jej doświadczeniu zawodowym fizyka medycznego. Budzi to uznanie i świadczy również o wysokim poziomie zakładu fizyki, w którym pracuje, bo takie prace, które można scharakteryzować jako samodzielne tworzenie systemów planowania leczenia powstają tylko w ośrodkach o największym doświadczeniu i wysokim poziomie fizyki medycznej.

Na planach 24 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca napromienianych z intencją radykalną w Centrum Onkologii porównano plany przygotowane z użyciem programu DosePredictor z planami przygotowanymi przez doświadczonego planistę w technice 3D-CRT oraz w technice V-MAT w 2 systemach planowania leczenia – Eclipse oraz RayStation. Dodatkowo porównano plany leczenia sporządzone różnymi technikami. Dodatkowo

komfortu. SD program może być użyty jako narzędzie do oceny jakości planowania, umożliwiające do osiągnięcia wartości wybranych statystyk dla danego pacjenta. Jeśli lekarz zdecydowałby się na indywidualizację dawki całkowitej, tak aby podać pacjentowi najwyższą możliwą dawkę przy zadaniu określonego poziomu powikłań popromiennych, umożliwiłoby to szybkie planowanie dawki całkowitej przed rozpoczęciem planowania leczenia. W przypadku planów dla technik dynamicznych, Autorka na podstawie uzyskanych wyników sugeruje, że program DosePredictor może być dobrym narzędziem do kontroli jakości planów leczenia. Jeśli oceniane statystyki w planach dla IMRT byłyby znacząco wyższe od tych obliczonych przez program DosePredictor, należałoby rozważyć ponowną optymalizację planu leczenia.

Z recenzenckiego obowiązku muszę wskazać, że w opisie Wyników pojawił się błąd odnośnie statystyki V5 i V20 w płucach. Obie te statystyki dotyczą procenta objętości płuc, jaki otrzymuje daną dawkę, tu odpowiednio 5 i 20 Gy. Wyniki powinny być więc podawane w procentach objętości, a nie w Gy, jak to jest kilkakrotnie podawane w pracy, np. na stronie 50 Autorka pisze: „Najslabiej przewidywana jest statystyka V5 w płucach, (...) wyniki otrzymywane w planach leczenia są średnio o 10,6 Gy wyższe”, a na stronie 46, że „program DosePredictor zaniża wynik V20 o 4 Gy w planach konformalnych”. W tabelach wyniki

Cn

Jako metody statystyczne, Doktorantka poprawnie wybrała metodę regresji liniowej prostej i zastosowała poprawnie podstawowe statystyki opisowe.

Wyniki (cel główny): Doktorantka szczegółowo na 60 stronach przedstawia wyniki swojego badania. Wszystkie te wyniki są interesujące dla osób, które zajmują się praktycznie planowaniem radioterapii u chorych na raka płuca, do których ja też się zaliczam, jednak śledzenie wyводу Autorki utrudnia podawanie wszystkich wyników razem zamiast skupienia się na głównym celu, który był sformułowany jako sprawdzenie metody prognozowania dawki średniej deponowanej w płucach dla zadanej dawki całkowitej z uwzględnieniem indywidualnej anatomii pacjenta. Przyznam, że miałam trochę trudności z selekcją tych wszystkich informacji w ten sposób, aby ocenić czy główny cel pracy został zrealizowany. Z satysfakcją stwierdzam, że jednak został zrealizowany. Nie wchodzę w szczegóły wyników, ale uważam że Doktorantka udowodniła, że program DosePredictor może być przydatny w prognozowaniu dawki na płuca. Istniała wysoka korelacja pomiędzy dawką podaną na płuca w planach 3D i w planach podanych przez DosePredictor. Dawki średnie prognozowane przez ten badany system były niższe niż w planach 3D zrealizowanych przez doświadczonego planistę. W związku z powyższym, jak stwierdziła Autorka, w przypadku planów konformalnych 3D program może być użyty jako narzędzie do oceny jakie są minimalne.

poprawę planów leczenia z zastosowaniem geometrii wiązek zaproponowanych przez system DosePredictor. Pozwalano planiście na użycie modyfikatorów wiązek w przypadku każdej wiązki, natomiast dopuszczalne było wstawianie pól dopromienających tylko z jednego z trzech zaproponowanych kierunków głowicy. Jakie było uzasadnienie dla tego ograniczenia? Pola dopromienające mogą działać jak modyfikatory wiązki, a modyfikatory były dopuszczalne, skąd się brała zatem ta arbitralność podejścia do pól dopromienających?

Dyskusja: W Dyskusji Doktorantka analitycznie i krytycznie przedstawia własne wyniki, aczkolwiek jak podałam powyżej robi to w sposób dosyć syntetyczny i część rozważań i omówienia wyników z poprzednich części pracy mogłaby być przeniesiona właśnie do rozdziału Dyskusja. Ogólnie, zaprezentowane omówienie wyników świadczy o dużej znajomości tematyki przez Autorkę. Zwraca uwagę Autorka na praktyczne aspekty stworzonego przez siebie narzędzia. Jak pisze, wyniki uzyskane przez program można wykorzystać jako warunki początkowe w optymalizacji planów dynamicznych. Pozwoliłoby to na skrócenie czasu przygotowania planu leczenia, szczególnie osobom o małym doświadczeniu. Krytycznie jednak dodaje, że ten aspekt jednak wymaga doświadczalnego potwierdzenia.

odnośnie tych statystyk są już podawane prawidłowo, jednak w tekście pojawia się ta pomyłka kilkakrotnie.

Wyniki (cele poboczne): Jak wspomniałam powyżej, Autorka zamieszcza szereg innych wyników, niezwiązanych ze sformułowanym celem pracy. Dotyczą one prognozowania dawek dla innych narządów krytycznych przez DosePredictor w poszczególnych technikach leczenia; porównania poszczególnych technik radioterapii użytych do walidacji pod kątem dawek podawanych na narządy krytyczne; zależności pomiędzy statystykami, jak np. między dawką średnią płuc a V20 płuc; wpływem wielkości marginesu MLC do PTV na uzyskiwane wyniki. Choć część z tych wyników jest dość przewidywalna, jak np. mniejsza korelacja pomiędzy prognozowaną dawką na rdzeń kręgowy przez system DosePredictor a rzeczywistymi klinicznymi planami leczenia, wysoka korelacja V20 z dawką średnią płuc, lepsza ochrona tkanki płucnej przez plany dynamiczne w zakresie wyższych dawek, to jednak ja te wyniki też przeczytałam z zainteresowaniem. Autorka w większości przypadków od razu zamieszcza ich interpretację, która świadczy o dużym doświadczeniu Doktorantki w zakresie planowania leczenia. Ponadto pozwoliło Jej to na dogłębne poznanie testowanego programu. Mam tylko jedno pytanie do Doktorantki, bo nie zrozumiałam fizycznej strony zagadnienia poprawy planów leczenia z zastosowaniem geometrii wiązek proponowanych przez system

który kiedyś udało mi się w Centrum Onkologii dzięki współpracy z wybitnymi specjalistami tego ośrodka opracować i wprowadzić. Autorka nic nie pisze w pracy, że nie jest to konwencjonalny sposób frakcjonowania, lecz łagodna hipofrakcjonacja, i dawki tolerancji powinny być przeliczone na dawki biologiczne. Nie jest to zarzut do Doktorantki, gdyż jest to badanie nad planowaniem i nie było to tematem pracy, ale w przypadku planowania badania prospektywnego z zastosowaniem tego schematu byłoby to konieczne, a program komputerowy stworzony przez Autorkę, oraz jej matematyczna i fizyczna wiedza na pewno pozwoliłaby na właściwe podejście do tego zagadnienia.

Dysertacja kończy się sformulowaniem pięciu **Wniosków** wynikających z przeprowadzonych badań i analizy uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo zawiera 86 właściwie dobranych pozycji, bezpośrednio odnoszących się do omawianych w pracy zagadnień. Jedynie zwraca uwagę brak edytorskiej jednolitości w tym zakresie, te same pisma są zapisywane w różny sposób, interpunkcja też nie jest jednolita.

Podsumowując, przedstawioną mi do recenzji pracę, przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Uważam, że jest ona wartościowa z klinicznego punktu widzenia. Dziękuję Wysockiej Radzie za danie mi możliwości recenzowania tej ciekawej pracy. Mimo że



Inną, bardzo ważną funkcjonalnością programu, jaką podaje jest obliczenie minimalnych, możliwych do osiągnięcia wartości wybranych statystyk dla danego pacjenta bez konieczności żmudnego wykonywania wielu planów leczenia (przed rozpoczęciem planowania leczenia). Informacja o minimalnej dawce w płucach pozwoliłaby na podanie pacjentowi najwyższej możliwej dawki terapeutycznej przy zadanych ograniczeniach dawek dla narządów krytycznych. W dalszym etapie badań Doktorantka chciałaby sprawdzić użyteczność metody do innych lokalizacji w obszarze klatki piersiowej, np. nowotworu przelyku. Doktorantkę cechuje duża skromność, bo ja uważam, że opracowane przez nią narzędzie do prognozowania dawki w płucach jest bardzo interesujące i uległo właściwej walidacji, więc może służyć Autorce i ośrodkowi radioterapii do dalszych bardzo ciekawych badań prospektywnych nad planowaniem radioterapii raka płuca. „*Personalized dose prescription*” to bardzo obiecujące podejście do przepisywania dawki u chorych na raka płuca i z zastosowaniem tego podejścia można by takie badanie I/II fazy przeprowadzić. Autorka ma możliwość pracy w wiodącym ośrodku radioterapii raka płuca, więc jestem przekonana że takie badanie może być z powodzeniem zrealizowane.

Zauważyłam też z satysfakcją, że w pracy został wykorzystany schemat frakcjonowania, który kiedyś udało mi się w Centrum Onkologii dzięki współpracy z wybitnymi specjalistami

uu

(jak każdą pracę) można by ją w pewnych aspektach jeszcze ulepszyć i niektóre kwestie mogłyby być ujęte inaczej, to uważam, że Doktorantka wykonała bardzo ciekawe badanie. Jest to rzetelnie przeprowadzone w pełni samodzielne badanie z zakresu planowania.

Mam więc zaszczyt stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim i zwracam się do Wysokiej Rady o dopuszczenie mgr Anny Zawadzkiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Lucyna Kępka

Radioterapeuta – onkolog

Wojskowy Instytut Medyczny

Warszawa

