

Prof. dr hab. Julian Malicki
Wielkopolskie Centrum Onkologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Garbary 15
61-866 Poznań

Poznań, 18.07.2018

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Zawadzkiej pt. "Opracowanie i ocena przydatności metod prognozowania dawki średniej w płucach od wiązek zewnętrznych promieniowania jonizującego".

Konkluzja

Praca doktorska jw. spełnia wymogi opisane w ustawie o tytule i stopniach naukowych i wnoszę do Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu w Warszawie o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Uzasadnienie

Rak płuca jest chorobą o istotnym znaczeniu społecznym, gdyż dotyka znacznego odsetka populacji.

Promieniowanie jonizujące stosowane w radioterapii oddziałując z ośrodkiem, oprócz efektu zamierzonego, jakim jest eradykacja komórek nowotworowych (guza lub komórek rezydualnych pozostałych po chirurgicznym usunięciu guza), prowadzi do powstania uszkodzeń sąsiadujących z PTV tkanek zdrowych, co wywołuje powikłania obserwowane bezpośrednio po leczeniu oraz w dłuższym okresie po zakończeniu leczenia.

Rozwój nauki i postęp technologiczny spowodował, że coraz częściej stosuje się w praktyce klinicznej w miejsce technik statycznych 3DCRT zaawansowane techniki, takie jak radioterapia z modulowanym natężeniem wiązki (IMRT) oraz techniki łukowe (VMAT). Techniki te mają na celu uzyskanie lepszego rozkładu dawki w tzw. planowanej objętości leczonej (PTV) oraz zmniejszenie dawek w otaczających PTV tkankach zdrowych.

Planowanie leczenia polega na doborze układu wiązek terapeutycznych oraz parametrów tych wiązek oraz obliczeniu rozkładu dawek i czasów napromieniania. Potrzeba optymalizacji wynika z potrzeby ograniczenia dawek w narządach zdrowych do wielkości nie powodujących istotnego ryzyka powikłań. Ochrona narządów krytycznych jest trudna i zwykle nie daje się całkowicie wyeliminować w nich dawki będącej w pobliżu wartości uznawanych umownie za graniczne. Optymalizację dla technik statycznych 3DCRT przeprowadza się ręcznie – iteracyjnie, polegając na doświadczeniu osoby planującej (fizyka medycznego), eliminując układy wiązek, które nie dają pożądanego rozkładu dawek. Z kolei dla technik dynamicznych optymalizację przeprowadza się przy pomocy algorytmów optymalizacyjnych (IMRT, VMAT).

W wielu przypadkach klinicznych stosuje się nadal techniki statyczne 3DCRT, a więc praca badawcza doktorantki jest uzasadniona z naukowego punktu widzenia i posiada istotne aspekty praktyczne. Praca badawcza polegała na opracowaniu metody weryfikującej czy

udało się opracować w technice 3DCRT układ wiązek maksymalnie obniżający dawki w płucach oraz podpowiadający dla jakiego położenia wiązek terapeutycznych można uzyskać maksymalne obniżenia dawki średniej w płucach. Doktorantka podjęła się zatem zbadania ważnego z klinicznego i naukowego punktu widzenia zagadnienia.

Szczegółowa analiza pracy doktorskiej

Praca rozpoczyna się od streszczenia, które jest ogólnikowe i nie daje dobrego poglądu na to co jest w pracy.

Celem pracy doktorskiej było opracowanie metody prognozowania dawki średniej w płucach dla zadanej dawki całkowitej, jak to określiła doktorantka. Jak podano dalej, „metodę przetestowano” dla grupy pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Trochę niejasne jest zdanie, że rozkłady dawek porównano z dawkami dla planów leczenia przygotowanych dla techniki konformalnej 3D, łukowej oraz z wynikami uzyskanymi z zastosowaniem optymalizacji wielokryterialnej (Pareto). Po przeczytaniu tak sformułowanych zdań nie bardzo wiedziałem, co autorka zrobiła i dopiero przeczytanie całej pracy pozwoliło mi zrozumieć cel i ocenić, że zagadnienie badawcze jest ważne.

Cel badań dotyczy istotnego zagadnienia o walorach poznawczych i praktycznych i ma implikacje kliniczne.

Układ pracy, szczególnie część dotycząca metody nie jest zredagowana przejrzysto. Trudno jest znaleźć miejsce, w którym doktorantka napisała jak działa zaproponowany przez nią algorytm-metodę. Zrozumienie tego wymaga zapoznania się z dwoma rozdziałami – 3.2 „Opis prognozowania dawki średniej w płucach” i 3.4.1 „Opis działania programu”. Taka konstrukcja utrudnia recenzentowi zrozumienie tego, co doktorantka zrobiła i tym samym utrudnia ocenę.

Niemniej, po zapoznaniu się całością rozumiem, na czym polega opracowana przez doktorantkę metoda, która pozwala na prognozowanie, jak dla danego pacjenta można maksymalnie obniżyć dawkę średnią w płucach – tym samym może być dla osoby planującej układy wiązek i rozkłady dawek – wyznacznikiem celu, do którego należy dążyć. Doktorantka założyła, że wystarczającym miernikiem do oszacowania dawki średniej w płucach może być złożenie trzech spośród 36 wiązek (co 10 stopni) o różnych wagach. Tym samym, opracowany algorytm oblicza dla danego pacjenta dawkę średnią w płucach dla kombinacji 3 z 36 wiązek, dodatkowo zmieniając ich wagi przy sumowaniu – i w efekcie obliczeń podaje najniższą dawkę średnią oraz pozycje wiązek, dla których dawkę tę uzyskano.

Oceniam, że takie narzędzie jest przydatne w praktyce klinicznej.

Podjęcie doktorantki oparte również o publikacje innych autorów (Podgorsak et al.) jest naukowo poprawne. Podjęcie badań w celu określenia minimalnego poziomu dawki średniej dla pacjenta, dla którego należy zaplanować w technice 3DCRT układ wiązek i rozkłady dawek jest zasadne. W technice 3DCRT to właśnie fizyk planujący leczenie, opierając się na swoim doświadczeniu proponuje układ wiązek. Tym samym, metoda pozwalająca na określenie celu, do którego należy dążyć jest pomocna. Metoda zaproponowana przez doktorantkę nadaje się również do oceny planów leczenia w innych technikach jak VMAT, w których optymalizacja rozkładów dawek odbywa się automatycznie.



Trzeba zauważyć, że metoda ma pewne ograniczenia, albowiem matryce dawek wyznaczone dla każdej z 36 źródłowych wiązek są uzyskane dla dawki średniej w guzie nowotworowym (planowanej objętości leczonej – PTV), nie biorąc pod uwagę niejednorodności dawek w PTV.

Wyniki

Doktorantka porównała wyniki uzyskane przy pomocy zaproponowanej metody z wynikami rozkładów dawek, a właściwie dawek średnich w płucach dla grupy planów leczenia wykonanych przez osobę planującą dla techniki 3DCRT i dla technik dynamicznych (VMAT).

I tak, dla 3DCRT wyniki obliczone metodą zaproponowaną przez doktorantkę dają średnią dawkę w płucach niższą niż obliczona przez osobę planującą. Doktorantka podaje też obliczone opracowaną metodą dawki w sercu, rdzeniu kręgowym i w przelyku – pomimo, że taki cel nie został zdefiniowany w celach pracy. Dawki w tych narządach obliczone metodą-algorytmem opracowanym przez doktorantkę są niższe niż obliczone przez osobę planującą (tab.3 str. 51). Taki wynik jest poprawny i oczekiwany, gdyż metoda doktorantki ma stanowić wskazanie dla osoby planującej celu, do którego ma dążyć.

Ciekawym wątkiem pracy jest pkt. 4.1.3. „Poprawione plany konformalne”. Doktorantka biorąc pod uwagę, że jej metoda wskazuje na możliwość obniżenia dawek w wybranych narządach zaproponowała powtórna optymalizację planów leczenia i dobór układu wiązek zbliżony do podpowiadanego przez jej metodę. Porównując statystyki dawek w narządach krytycznych w nowo wykonanych (poprawionych) planach leczenia przez osobę planującą ze statystykami uzyskanymi jej metodą autorka konkluduje, że możliwe jest „poprawienie” planu 3DCRT przy pomocy jej metody. Poprawienie to polega na niepogorszeniu rozkładu dawki w guzie nowotworowym (PTV) przy jednoczesnym obniżeniu dawek w narządach krytycznych - a więc, metoda autorki wykazuje skuteczność i jest użyteczna w praktyce klinicznej (str. 68).

Podobne badanie z zastosowaniem „poprawiania planów” wykonanych przez osobę planującą autorka wykonała dla planów dynamicznych (p. 4.1.4). Dla technik dynamicznych nie widać już tak dużych różnic pomiędzy dawkami obliczonymi za pomocą metody doktorantki a osobą planującą. W mojej ocenie jest to uzasadnione sposobem optymalizacji dawek w metodach dynamicznych. Doktorantka zauważyła, że dla niektórych planów leczenia możliwe jest uzyskanie pewnej poprawy – biorąc pod uwagę wyniki autorki pole do poprawy jest znacznie mniejsze, gdyż różnice w statystykach dawek pomiędzy metodą autorki a planami leczenia dla technik dynamicznych są znacznie mniejsze niż dla 3DCRT.

Stąd konkluzja doktorantki, że „opracowana metoda (DosePredictor) może być dobrym narzędziem do kontroli planów leczenia wykonanych dla technik dynamicznych” (cytując poprawiłem to zdanie, str. 75) – jest wyważona i adekwatna do wyników. Również w tym przypadku – dla technik dynamicznych uznaję, że doktorantka wykazała poprawnie, iż opracowana przez nią metoda jest skuteczna i użyteczna.

Zastosowanie metody Parteo w celu obiektywizacji (str. 79).

Nie mam uwag co do poprawności i zasadności.

Rozdział „Walidacja” (str. 91).

Mam pewne problemy ze zrozumieniem takiej konstrukcji rozdziału „Walidacja” i użycia takiej nazwy w konsekwencji tego co zostało zawarte w rozdziale „Wyniki”. Zwykle, jeżeli do opracowania metody (inaczej algorytmu bądź wyprowadzenia wzoru/zależności) używa się grupy danych (pacjentów), to do walidacji używa się innej grupy danych. Tymczasem, wygląda na to, że w rozdziale „Walidacja” mówi się o wykorzystaniu planów leczenia (danych), które były uprzednio omawiane w podrozdziałach rozdziału „Wyniki”.

W mojej ocenie nie ma tu jednak błędu, gdyż autorka nie potrzebuje do opracowania opisywanej metody/algorytmu grupy danych, na podstawie której buduje algorytm, a potem następnej grupy, na podstawie której go waliduje. W mojej ocenie doktorantka stosuje po prostu niewłaściwie aparat pojęciowy, natomiast badanie zostało zaprojektowane i przeprowadzone prawidłowo.

Doktorantka opracowała metodę-algorytm obliczeń dawek średnich w płucach, który bazuje na poprawnym założeniu, że dawki można dodawać algebraicznie i przyjęła hipotezę, że układ trzech w odpowiedni sposób dobranych wiązek o różnych wagach, który da najniższą dawkę średnią w płucach jest wiarygodnym wyznacznikiem dawki w płucach, do której ma zbliżyć się osoba planująca w technice 3DCRT i odpowiedzieć - gdy wystąpi istotna różnica - najlepszy układ wiązek. Algorytm taki nie wymaga grupy danych do jego konstrukcji, gdyż wynika z praw fizycznych zjawisk oddziaływania promieniowania jonizującego z ośrodkiem. Konstrukcja algorytmu w mojej ocenie jest poprawna.

A zatem „walidacja” polega na sprawdzeniu jakie występują różnice pomiędzy statystykami dawek dla terapii 3DCRT i różnych technik dynamicznych dla tej samej grupy chorych przy pomocy metody-algorytmu doktorantki i przez osobę planującą przy pomocy różnych systemów planowania leczenia (które mogą stosować różne algorytmy i różne sposoby optymalizacji). W istocie tak to zrobiła doktorantka i jest to poprawne.

W mojej ocenie tak powinny być podzielone „Wyniki” – przedstawienie wyników otrzymanych przy pomocy opracowanego algorytmu oraz ich porównanie z wynikami otrzymanymi dla tej samej grupy danych/pacjentów przez osobę planującą. Natomiast doktorantka w rozdziale „Wyniki” omawia porównania ze statystykami dawek dla opracowanej metody dla różnych technik radioterapii, a potem w rozdziale „Walidacja” wraca do tego również. W rozdziale „Walidacja” doktorantka również porównuje zalety i wady statystyki dawek dla różnych technik 3DCRT i technik dynamicznych, co być może jest przydatne, ale wykracza poza cele badań. Nie jest to błędem, gdyż rozprawa doktorska może mieć również walor edukacyjny.

Dyskusja (str. 107).

Nie mam istotnych uwag.

Wnioski (str. 111).

Wnioski są poprawne, choć również uważam, że można było rozdzielić bardziej wyraźnie to co uzyskano dla technik 3DCRT, od rekomendacji dla technik dynamicznych.

Jeżeli chodzi o styl pisanie pracy i przedstawiania myśli, to autorka niekonsekwentnie używa określeń. Przykładowo raz „system planowania leczenia”, a gdzie indziej „system”; raz „testowanie”, a kiedy indziej „walidacja”. Jest to niepoprawne. Sporo zdań jest żargonowych i nie wiadomo o co w nich chodzi np. „w technikach dynamicznych obliczone rozwiązanie optymalne można zastosować jako dane wejściowe podczas optymalizacji”. Są określenia, których nie rozumiem jak np. „wybrano najniższą dostępną energię nominalną wiązki 6 MV” (str. 45).

Podsumowanie

Jak widać, omawiając pracę doktorską wytknąłem szereg - moich zdaniem - ułomności sposobu przedstawienia wykonanych badań. Rolą recenzenta jest przede wszystkim ocenić czy badania doktorantki mają sens i czy zostały poprawnie zaprojektowane i wykonane, a także jakie znaczenie dla postępu nauki i praktyki klinicznej mają wyniki. W tym zakresie moja ocena jest pozytywna. Badania mają sens, wyniki są przydatne w praktyce klinicznej, a spostrzeżenia i rekomendacje są interesujące z naukowego punktu widzenia. Zebrane wyniki pokazują, że doktorantka starannie wykonała badania. Tak więc, praca badawcza została wykonana poprawnie, natomiast jej przedstawienie w formie, którą otrzymałem do oceny zmusza mnie do sformułowania krytycznych uwag, które przedstawiłem w tekście. Niemniej uważam, że praca może być zaakceptowana w obecnej formie, a kierowanie jej do poprawy byłoby nieuzasadnione.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Julian Olszewski". The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.